



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**ERİŞKİN STİLL HASTALARINDA DEMOGRAFİK,
KLİNİK, LABORATUVAR VE TEDAVİ
ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF YÖNTEMLE
ARAŞTIRILMASI**

DR. SELİN ÖZTURAN ALMAS

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR 2022



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**ERİŞKİN STILL HASTALARINDA DEMOGRAFİK,
KLİNİK, LABORATUVAR VE TEDAVİ
ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF YÖNTEMLE
ARAŞTIRILMASI**

DR. SELİN ÖZTURAN ALMAS

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI:

PROF.DR REMZİ ÇEVİK

DİYARBAKIR 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, tezimin oluşumu ve tamamlanmasında fikirleri ile bana yol gösteren değerli danışman hocam Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı başkanımız, değerli hocam Prof. Dr. Remzi ÇEVİK'e

Uzmanlık eğitimim boyunca çalışma olanağı bulduğum, bilgi ve deneyimlerini benle paylaşan tüm değerli Hocalarım'a,

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım başta araştırma görevlisi arkadaşlarım olmak üzere tüm Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı çalışanlarına;

Tezimin oluşumu ve tamamlanmasında bana her zaman yardımcı olan Dr. İbrahim Gündüz'e

Bugünlere gelmemde büyük payı olan ve desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen anneme, babama, kardeşlerime, eşimin ailesine, EŞİM Dr. Şahin'e ve BİRİCİK KIZIM DEFNE'ye saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Erişkin başlangıçlı Still hastalığı (ESH), sıklıkla boğaz ağrısı, miyalji, lenfadenopati, splenomegali ve nötrofilik lökositozun eşlik ettiği yüksek ateş, kaybolan somon pembesi döküntü ve artrit ile karakterize nadir bir sistemik inflamatuvar hastalıktır. ESH'in altta yatan nedenleri tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber iş, aile ve sağlıkla ilgili stresli yaşam olaylarının da ESH için potansiyel bir tetikleyici olduğu öne sürülmüştür. ESH'in patogenezinde rol alan hücresel ve moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılması hastalığın tedavisinde yeni stratejilerin geliştirilmesine olanak sağlayacaktır.

Çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi FTR Anabilim Dalı ve Gazi Yaşargil EAH Romatoloji Polikliniklerine 2000-2022 yılları arasında başvuran, Yamaguchi ve arkadaşlarının kriterlerine göre ESH tanısı almış 18-60 yaş arası 51 hasta alındı. Hastaların temel özellikleri, laboratuvar testleri, tedavi ve komplikasyonlar hakkında geriye dönük olarak bilgi toplandı. Hastaların demografik, klinik ve tedavi özellikleri önceden hazırlanan protokole göre karşılaştırıldı.

Hastalarımızın 37'si (%72.5)'si kadın ve yaş ortalaması $36,5 \pm 10,2$ idi. Ateş, döküntü, artrit, boğaz ağrısı ve miyalji en fazla görülen klinik bulgular; lökositoz, akut faz reaktanları ve ferritin artışı en sık görülen laboratuvar bulguları idi. Hastalarımızı kendi arasında cinsiyet ve biyolojik ajan alıp almamalarına göre 2 gruba ayırarak karşılaştırdık. Klinik özellikler açısından kadın ve erkek grubu arasında döküntü hariç anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Döküntü erkeklere oranla kadınlarda daha sık görüldü ($p=0,04$). Kadınlarda erkeklere göre anemi daha fazla saptandı ($p=0,041$). Biyolojik ajan kullanan grupta tanı gecikmesi daha fazlaydı ($p=0,01$). Komplikasyon gelişen 4 hasta da kadındı.

Çalışmamız retrospektif olup verilerine tam ulaşamayan hastalar çalışmaya dahil edilmediğinden hasta sayısı nispeten sınırlı kalmıştır. Kadınlarda hastalığın daha komplike seyrettiği ve tanı gecikmesi olan hastalarda biyolojik ajan kullanımının daha fazla gerektiği görülmektedir. Erken tanı ve tedavi açısından nedeni bilinmeyen ateş olgularında ESH farkındalığının artırılması komplikasyonları ve agresif pahalı ilaç kullanımını önleyecektir. Bunun için daha geniş ESH hastalarının katıldığı prospektif çalışmaların yürütülmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Erişkin Still hastalığı, Artrit, Döküntü, Retrospektif,
Ferritin

ABSTRACT

Adult-onset Still's disease (AOSD) is a rare systemic inflammatory disease characterized by high fever, a disappearing salmon pink rash, and arthritis, often accompanied by sore throat, myalgia, lymphadenopathy, splenomegaly, and neutrophilic leukocytosis. Although the underlying causes of AOSD have not been fully elucidated, it has been suggested that stressful life events related to work, family and health are also a potential trigger for AOSD. A better understanding of the cellular and molecular mechanisms involved in the pathogenesis of AOSD will allow the development of new strategies in the treatment of the disease.

A total of 51 patients, aged between 18-60 years, who were diagnosed with AOSD according to the criteria of Yamaguchi et al., who applied to Rheumatology outpatient clinic at Dicle University Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation and Gazi Yaşargil Research and Training Hospital between 2000-2022, were included in the study. Information about the basic characteristics of the patients, laboratory tests, treatment and complications were collected retrospectively. Demographic, clinical and treatment characteristics of the patients were compared according to the previously prepared protocol.

37 (72.5%) of our patients were female and the mean age was 36.5 ± 10.2 years. Fever, rash, arthritis, sore throat and myalgia were the most common clinical findings, and the most common laboratory findings were leukocytosis, acute phase reactants and increased ferritin levels. We compared our patients by dividing them into 2 groups according to their gender and whether they took biological agents. No significant difference was found between the female and male groups in terms of clinical features, except for the rash ($p > 0.05$). Rash was more common in women than men ($p = 0.04$). Anemia was more common in women than men ($p = 0.041$). Diagnosis delay was higher in the group using biologic agents ($p = 0.01$). All 4 patients who developed complications were women.

Our study was retrospective and the number of patients was relatively limited, since patients whose data could not be fully reached were not included in the study. It was seen that the disease progresses more complicated in women and the use of biologic agents was more necessary in patients with delayed diagnosis. Increasing

AOSD awareness in cases of fever of unknown origin in terms of early diagnosis and treatment will prevent complications and aggressive expensive drug use. For this, prospective studies with larger AOSD patients are needed.

Keywords: Adult-onset Still Disease, Arthritis, Rash, Retrospective, Ferritin

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR LİSTESİ.....	viii
TABLolar LİSTESİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. EPİDEMİYOLOJİ.....	2
2.2. ETYOPATOGENEZ	2
2.3. KLİNİK BULGULAR	4
2.4. KLİNİK BULGULAR	5
2.4.1. Ateş	5
2.4.2. Döküntü	5
2.4.3. Artrit/Artralji	6
2.4.4. Farenjit	7
2.4.5. LAP ve Splenomegali	8
2.4.6. Hepatomegali	8
2.5. LABORATUAR	8
2.6. GÖRÜNTÜLEME	10
2.7. TANI.....	10
2.8. ESH AYIRICI TANISI.....	11
2.9. TEDAVİ.....	12
2.9.1. Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar (NSAİİ).....	13
2.9.2. Sistemik Steroidler	13
2.9.3. Hastalık Modifiye Edici İlaçlar (DMARD)	13
2.9.4. Biyolojik Ajanlar	14
2.9.4.1. Anti-TNF Ajanlar	14
2.9.4.2. İnterlökin-1 Beta Antagonistleri	14

2.9.4.3.	İnterlökin-6 Antagonistler	16
2.9.4.4.	Diğer İlaçlar	17
2.10.	PROGNOZ VE SEYİR.....	18
3.	MATERYAL VE METOD	19
3.1.	HASTA SEÇİMİ	19
3.2.	KLİNİK VERİLER.....	20
3.3.	LABORATUVAR VERİLERİ.....	20
3.4.	TEDAVİ VERİLERİ	20
3.5.	İSTATİSTİKSEL ANALİZ	20
4.	BULGULAR.....	21
5.	TARTIŞMA.....	34
6.	SONUÇ ve ÖNERİLER	41
7.	KAYNAKLAR	42

KISALTMALAR LİSTESİ

ANA	:	Antinükleer antikor
Anti-CCP	:	Anti-siklik sitrölinli peptid
CRP	:	C reaktif protein
ESH	:	Erişkin Still Hastalığı
SLE	:	Sistemik Lupus Eritamatozus
RA	:	Romatoid Artrit
ESR	:	Eritrosit sedimentasyon hızı
NSAİİ	:	Nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar
SJIA	:	Juvenil idyopatik artritin sistemik formu
RF	:	Romatoid faktör
IL	:	İnterlökin
Th	:	T helper
NK	:	Natural Killer
LAP	:	Lenfadenopati
TNF	:	Tümör nekrozis faktör
RHS	:	Reaktif hemofagositik sendrom
DIC	:	Disemine intravasküler koagülasyon
ARDS	:	Akut respiratuvar distres sendromu
TTP	:	Trombotik trombositopenik purpura
HLA	:	Human Lökosit Antijeni
MCP	:	Metakarpofalangeal
TME	:	Temporomandibular eklem
PIF	:	Proksimal interfalangeal
DIF	:	Distal interfalangeal
MTF	:	Metatarsofalangeal
Hb	:	Hemoglobin
LRG	:	Leucine-rich α 2-glycoprotein

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Yapılan Bir Çalışmada Erişkin Still Hastalarında Klinik Bulguların ve Klinik Seyrin Dağılımı ¹	4
Tablo 2. Erişkin Still Hastalarıyla Yapılan Çalışmalarda Klinik Dağılım ^{29,30,31,32,33,34}	5
Tablo 3. Farklı Erişkin Still Hastalarının Kohortlarında Bildirilen Eklem Tutulumu Sıklıklarının Karşılaştırılması ^{32,34,66}	7
Tablo 4. Yamaguchi ve ark. ESH Tanı Kriterleri ²³	11
Tablo 5. Cush ve ark. ESH Tanı Kriterleri.....	12
Tablo 6. Erişkin Still Hastalarında Cinsiyet Dağılımı	21
Tablo 7. Erişkin Still Hastalarında Klinik Bulguların Dağılımı	21
Tablo 8. Erişkin Still Hastalarımızda Laboratuvar Bulguların Dağılımı	22
Tablo 9. Erişkin Still Hastalarımızda Ateşin Yükseldiği Saatler	23
Tablo 10. Erişkin Still Hastalarımızda Artritin Karakteristikleri	23
Tablo 11. Erişkin Still Hastalarımızda LAP Lokalizasyonları	24
Tablo 12. Erişkin Still Hastalarımızda Boğaz Ağrısı Karakteristikleri	24
Tablo 13. Erişkin Still Hastalarımızda Döküntü Karakteristikleri	25
Tablo 14. Biyolojik Tedavi Dağılımı	25
Tablo 15. Cinsiyete Göre Tedavi Dağılımı	26
Tablo 16. Kadın ve Erkek Gruplarının Klinik Bulgular Açısından Karşılaştırılması	27
Tablo 17. Kadın ve Erkek Gruplarının Laboratuvar Parametreleri Açısından Karşılaştırılması	28
Tablo 18. Kadın ve Erkek Gruplarının Laboratuvar Parametreleri Açısından Karşılaştırılması	29
Tablo 19. Biyolojik İlaç Alan ve Almayan Hastaların Klinik Bulgular Açısından Karşılaştırılması	30
Tablo 20. Biyolojik İlaç Alan ve Almayan Hastaların Laboratuvar Parametreleri Açısından Karşılaştırılması	31
Tablo 21. Biyolojik İlaç Alan ve Almayan Hastaların Laboratuvar Parametreleri Açısından Karşılaştırılması	32
Tablo 22. Cinsiyete Göre Hastalık Sürelerinin Karşılaştırılması.....	33

Tablo 23. Biyolojik Alan ve Almayan Grubun Hastalık Sürelerinin Karşılaştırılması	33
Tablo 24. Farklı ESH Kohortlarında Bildirilen Klinik Bulgu Sıklıklarının Kendi Çalışmamızla Karşılaştırılması ^{16,31,32,33,34,66}	36
Tablo 25. Farklı ESH Kohortlarında Bildirilen Laboratuvar Bulgu Sıklıklarının Kendi Çalışmamızla Karşılaştırılması ^{34,36,72,131,132}	37

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İlk olarak 1971'de tanımlanan Erişkin Başlangıçlı Still hastalığı , karmaşık (multigenik) bir otoinflamatuvar sendrom olarak kabul edilen, nadir görülen bir hastalıktır¹. ESH ilk olarak 1971'de Bywaters tarafından, klinik bulguları sistemik juvenil idiyopatik artrite (önceden Still hastalığı olarak adlandırılır) çok benzeyen on dört yetişkin hastanın tanımından sonra tanımlanmıştır². Erişkin başlangıçlı Still hastalığı (ESH), sıklıkla boğaz ağrısı, miyalji, lenfadenopati, splenomegali ve nötrofilik lökositozun eşlik ettiği yüksek ateş, kaybolan somon pembesi döküntü ve artrit ile karakterize bir sistemik inflamatuvar hastalıktır³. Nadir görülen ama ölümcül sonuçları olabilecek reaktif hemofagositik sendrom (RHS), dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), akut respiratuvar distres sendromu (ARDS), trombotik trombositopenik purpura (TTP), ve fulminan hepatite yol açabilmektedir. Günümüzde ESH, etiyolojisi bilinmeyen ve geniş ayırıcı tanı yelpazesi nedeniyle tanısı zor olan bir hastalık olmaya devam etmektedir.

Bu çalışmada Erişkin Still hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve tedavi özelliklerini retrospektif yöntemle araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.EPIDEMİYOLOJİ

ESH ile ilgili sağlam epidemiyolojik veriler eksiktir. Hastalık dünya çapında ortaya çıkar ve genellikle genç yetişkinleri etkiler. Tanı anındaki medyan yaş yaklaşık 36 yıldır⁴. Fransa'da 62 ESH'li olgudan oluşan retrospektif bir çalışmada, 15-25 yaş ve 36-46 yaş olmak üzere bimodal bir yaş dağılımı gösterilmiştir⁵. Ancak hastalık başlangıçları 83 yıla kadar tanımlanmıştır^{6,7}. Yaklaşık 10 yıl önce yapılan iki çalışma, hastalık başlangıç yaşının yükseldiğini ortaya koydu ^{8,9} ve yaşlı başlangıçlı ESH'li olan hastaların sayısı giderek artıyor¹⁰. Spesifik olmayan semptomlar ve hastalar ile tıp camiasındaki farkındalık eksikliği göz önüne alındığında, gecikmiş tanı yaygındır¹¹. Hastalık 40 yaşından sonra kadınları daha sık etkilemektedir¹². Fakat Norveç'te yapılan bir çalışmada hastalığın erkeklerde daha sık görüldüğü saptanmıştır¹³. Türkiyede Trakya bölgesinde yapılan çalışmada, insidansı 0,62/100.000, prevalansı 6,77/100.000, kadın/erkek oranı ise 3:2 olarak bulunmuştur¹⁴.

Bununla birlikte, Japonya'da yapılan epidemiyolojik bir incelemede ESH'li olguların %67'sinin 35 yaşından sonra başvurduğu ve büyük kısmının (%65-70) kadınlardan oluştuğu görülmüştür⁴. Norveç'te yapılan çalışmada da hastalık insidansının 0,4/100.000, prevalansının ise 3,4/100.000 olduğu görülmüştür¹³. Yapılan başka bir çalışmada, prevalans Japonya'da 100.000'de 3.9 olarak saptanmıştır⁸.

2.2.ETYOPATOGENEZ

ESH in altta yatan nedenleri tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber bu konuda çeşitli çalışmalar söz konusudur. İş, aile ve sağlıkla ilgili stresli yaşam olaylarının da ESH için potansiyel bir tetikleyici olduğu öne sürülmüştür¹⁵. Genetik (insan lökosit antijeni [HLA] DRB1*1201 ve 1501, B35, DR2 ve DR5 ile ilişki), enfeksiyonlar (viral ve bakteriyel patojenlerden kaynaklanan) ve düzensiz bağışıklık sistemi] ESH da potansiyel bir tetikleyici olduğu öne sürülmüştür¹⁶. ESH'de herhangi bir ailesel eğilim bildirilmemesine rağmen, bazı çalışmalarda HLA antijenleri ile ilişkiler bildirilmiştir. HLA-Bw35, bir duyarlılık antijeni olarak ilk tanımlanan ve hastalığın hafif kendi kendini sınırlayan paterni ile ilişkiliydi¹⁷. HLA-DR4, sağlıklı kontrollere kıyasla 29 ESH vakasında daha yaygın bulundu ve HLA-DRw6, proksimal

artralji oluşumu ile ilişkilendirildi¹⁸. Japonya'da HLA-DRB1*1501 (DR2) ve HLA-DRB1*1201 (DR5) kronik ESH ile ilişkili bulunurken HLA-DQB1*0602 (DQ1) hem kronik hem de sistemik ESH ile ilişkili bulunmuştur¹⁹. ESH ve yerleşik enfeksiyöz sendromlar arasındaki benzer klinik sunumlar nedeniyle enfeksiyöz bir etiyolojiden şüphelenilmiştir. Bu sebeple birçok enfeksiyöz ajan araştırılmıştır. Bazı virüsler [Rubella, Kızamık, Echovirüs 7 (Enteric cytopathic human orphan tip 7), Coxsackievirüs B4, Sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüs, Human Herpes virüsü 6, Parainfluenza, İnfluenza, Parvovirüs B19, Hepatit B ve C virüs], bazı bakteriler (Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Yersinia enterocolitica, Brucella abortus, Borrelia burgdorferi) izole edilmiştir; bu organizmaların ESH'dan sorumlu olup olmadığı açık olmamakla birlikte tetikleyici rol oynayabilirler¹.

Çocukluktaki muadili SJIA'da ve monogenik otoinflamatuvar hastalıklarda inflamatuvarın rolünü anlamının avantajıyla, ESH 'ın otoinflamatuvar bir hastalık olduğuna dair artan kanıtlar vardır²⁰. Genel olarak, hem ESH hem de SJIA'da enflamatuvar sitokinler IL-6, IL-1 ve IL-18 arasında güçlü ilişkiler gözlemlenmiştir^{20,21}. Enflamasyonun aktivasyonu ve amplifikasyonu, esas olarak, ESH patogenezinin ayırt edici özelliğini temsil eden makrofaj ve nötrofil aktivasyonu ile doğuştan gelen bağışıklık hücreleri tarafından yönlendirilir. Bununla birlikte, doğal öldürücü (NK) hücreler ve T hücreleri de dahil olmak üzere adaptif immün hücrelerin de inflamatuvar amplifikasyonda yer aldığı bildirilmektedir¹. Aktif ESH olan hastaların serumlarında bazı proinflamatuvar sitokinlerin arttığı tespit edilmiştir. Bu sitokinler [IL-1 β , IL-6, IL-18, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), IFN- γ] hastalığın patogenezinde temel rol oynamaktadırlar.

Özellikle IL-6 ve IL-18, hastalık aktivitesiyle ilişkili sitokinlerdir. ESH'in patogenezinde tanımlanan iki immün düzensizlik vardır. Proinflamatuvar sitokin IL-18'in etkisi altında nötrofil ve makrofaj aktivasyonu ile doğuştan gelen bağışıklık yoludur. ESH anormal IL-18 sekresyonu ve perforin eksikliği sonucunda Naturel Killer hücrelerinde azalma gözlenmiştir¹. Ayrıca, ESH patogenezinde Th-17 yanıtlarının rolü ortaya çıkmakta ve Th-17 ile ilişkili sitokinler, interlökinler-1,6,17,18,21 ve 23 seviyeleri yükselmektedir. Çoğu zaman sitokin 'patlaması' veya 'fırtına' olarak adlandırılan güçlendirilmiş bir inflamatuvar yanıtı aktif olarak birkaç

faktör katkıda bulunur^{22,23}. Makrofajların ve nötrofillerin retrograd aktivasyonunu sağlayan IL-1'e ek olarak, S100 proteinleri (S100A12 ile SoJIA'ya daha spesifik görünmektedir) ve gelişmiş glikasyon son ürünleri (AGE'ler) gibi farklı alarminler bu süreçlerde yer alır^{23,24,25,26,27,28}.

2.3.KLİNİK BULGULAR

Erişkin Başlangıçlı Still hastalığında görülen birincil klinik özellikler ateş, döküntü ve artrit veya artraljidir. Hastaların yaklaşık yüzde 75 ila 95'inde görülürler¹. Diğer yaygın semptomlar miyalji, farenjit, lenfadenopati ve splenomegalidir. Daha az görülen semptomlar hepatomegali, plörezi, perikardit ve karın ağrısıdır. Tablo 1 ve 2'de farklı çalışmalarda bildirilen klinik bulguların dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 1. Yapılan Bir Çalışmada Erişkin Still Hastalarında Klinik Bulguların ve Klinik Seyrin Dağılımı ¹

Bulgular	Görülme Sıklığı (%)
Ateş	85-100
Plörezi	11-53
Artrit/Artalji	72-100
Perikardit	3-37
Malar Rash	60-64
Abdominal Ağrı	1-48
Farenjit	37-92
Kilo Kaybı	18-44
Lenfadenopati	33-74
Myalji	13-84
Hepatomegali	29-64
Splenomegali	12-45
Klinik Seyir	
Monosiklik	21-33
Polisiklik	17-44
Kronik	27-43

Tablo 2. Erişkin Still Hastalarıyla Yapılan Çalışmalarda Klinik Dağılım^{29,30,31,32,33,34}

Klinik Bulgular	Wouters (28)	Masson (65)	Ohta (90)	Kese (62)	Fujii (sistemik) (18)	Fujii (kronik eklem) (17)	Fautrel (72)	Andres (17)
Boğaz ağrısı	68	68	70	92	67	71	38	35
Myalji	75	62	56	84	61	12		
Ateş	100	94	100	100			85	82
Artrit	68	69	72	94	89	100		
Artalji		100	100	100	11	0	64	53
Lenfadenopati	54	48	69	74	56	47	32	35
Döküntü	54	85	87	87	94	88	51	76
Splenomegali	14	22	65	55	56	29	32	
Plörit	25	15	12	53				
Perikardit	25	23	10	37			15	

2.4.KLİNİK BULGULAR

2.4.1. Ateş

Ateş hastaların %60-100'ünde görülür. Tipik olarak günde bir veya iki kez ani yükselir, en yüksek vücut sıcaklıkları (>39 °C) akşamları meydana gelir. Ateş, genellikle diğer belirtilerin başlangıcından önce gelir. Tanıya genellikle nedeni bilinmeyen ateşi (FUO) olan bir hasta araştırılırken diğer tanımlar dışlanarak ulaşılır^{35,36}. Günümüzde, Avrupa'da ESH, nedeni bilinmeyen ateşlerin %3 ile %20'sinden sorumludur^{37,38}. Vücut sıcaklığı dört saat içinde 4°C değişebilir³⁹. Vakaların yaklaşık yüzde 20'sinde ateş, ani yükselmeler arasında devam ettiğinden veya sabahları ek bir ani yükselme meydana geldiğinden (çifte günlük ateş) tam bir geri çekilme yoktur.

2.4.2. Döküntü

ESH vakalarının % 60 ila 80'inde, ani ateş yükselmesiyle birlikte maküler veya makülopapüler somon pembesi deri döküntüsü ortaya çıkar⁴⁰. Ağırlıklı olarak proksimal uzuvlarda ve gövdede bulunur³⁷. Döküntüler genellikle birleşme

eğilimindedir. Tipik olarak ateşli ataklar sırasında ortaya çıkar, hafif derecede kaşıntılı olabilir ve sıklıkla farmakojenik döküntü ile karıştırılabilir^{16,30}. İlaç alerjisi ile ilgili yanlış teşhis sık görülür ve genellikle eklem semptomları veya ateş için reçete edilen NSAID'lere atfedilir. Skarsız tam gerileme beklenir. İlginç bir şekilde, bu lezyonlar ayırt edici bir histolojik patern gösterir²³.

Diğer, daha az sıklıkta gözlenen lezyonlar arasında ürtiker ve ürtiker benzeri döküntüler, jeneralize veya yaygın kaşıntısız kalıcı eritem, vezikülopüstüler döküntüler, derinin yaygın turuncu görünümü ve eşlik eden herhangi bir cilt lezyonu olmaksızın dermatomiyoziti taklit eden göz kapaklarında ödem bulunur⁴¹. Döküntü bazen ısı (sıcak duş veya havlu) veya cildi ovma (Koebner fenomeni) ile indüklenebilir.

2.4.3. Artrit/Artralji

Artrit, genel olarak tahmini prevalansı %64 ile %100 arasında değişen, hastalığın öne çıkan bir özelliğidir⁴². Artrit başlangıçta oligoartrit olarak ortaya çıkabilir (yani dörtten az eklemi içerir). Daha sonra hem büyük hem de küçük eklemleri etkileyen poliartrite dönüşebilir⁴³. En sık tutulan eklemler dizler, bilekler, ayak bilekleri, dirsekler ve proksimal interfalangeal eklemlerdir^{44,45,46,47}. Artrit başlangıçta hafif ve geçici olmasına rağmen, klasik karpal ankilozlu kronik yıkıcı simetrik poliartrite dönüşebilir^{48,49}. Artralji aynı zamanda hastaların %70 ila %100'ünde gözlenen ve genellikle romatoid artriti taklit eden küçük eklemleri tutan poliartritin eşlik ettiği önemli bir semptomdur. ESH sıklıkla ellerin distal interfalangeal eklemlerini ve omuzları korur¹¹. Kronik artiküler ESH 'li bazı hastalar, ankilozlara ve fonksiyonel sakatlığa neden olan ciddi osteodestruktif özellikler gösterir⁴⁹. Eklem sıvısı aspirasyonu sıklıkla nötrofil baskınlığı olan bir inflamatuvar sıvıyı ortaya çıkarır. Sinovyal sıvı analizinde, eklem iltihabını doğrulayan yüksek hücresellik (>2.000 hücre/mm³) saptanır⁵⁰.

Tablo-3'te farklı kohortlarda eklem tutulum sıklıkları sunulmuştur.

Tablo 3. Farklı Erişkin Still Hastalarının Kohortlarında Bildirilen Eklem Tutulumu Sıklıklarının Karşılaştırılması^{32,34,66}

	Pouchot	Masson	Çağatay
Olgu sayısı	62	65	84
Diz	82	69	51
El bileği	73	67	42.8
Ayak bileği	55	38	39
Dirsek	44	29	19
Omuz	40	24	13
MKF	35	42	21
MTF	18	11	10
Kalça	11	7	3.6
DIF	10	9	1
PIF	3	0	21
TME	3	4	-

MCP:Metakarpofalangeal MTF:Metatarsofalangeal TME:Temporomandibular eklem PIF: Proksimal interfalangeal DIF: Distal interfalangeal

2.4.4. Farenjit

Odinofaji ve bazen farenjit klasik semptomlardır ve ateşle birlikte (streptokok sonrası artritte olduğu gibi birkaç gün veya hafta önce ortaya çıkmamıştır).⁵¹ Boğaz ağrısı, ESH'nin erken bir belirtisi olabilir. Hastaların yaklaşık %70'inde her hastalık alevlenmesinden önce veya ilk ay sırasında ortaya çıkar. Bazı çalışmalarda, farenjitin başlangıç bulgusu olduğu saptanmıştır.⁵² Viral bir enfeksiyon,

kriko-aritenoid eklem iltihabı veya aseptik eksüdatif olmayan farenjit ile bağlantılıdır.⁵³

2.4.5. LAP ve Splenomegali

Lenfadenopati, ESH hastalarının yaklaşık %28-74'ünde gelişir¹²⁷ ve sıklıkla servikal bölgeyi tutar ve başlangıçta lenfoma şüphesini artırabilir. Bununla birlikte, büyük ve simetrik olmayan lenfadenopati, biyopsi ile malign lenfomanın dışlanmalıdır²³. Splenomegali, hastaların üçte biri ile yarısında bildirilmiştir. Tek başına splenomegali hastaların %83.7'sine kadar bulunmuştur¹¹.

2.4.6. Hepatomegali

Fizik muayenede hepatomegali ve laboratuvar testlerinde aminotransferaz yüksekliği ile gösterilen karaciğer patolojisi, hastaların yaklaşık %50-75'inde görülür.^{12,34} Artan serum karaciğer enzim seviyeleri yaygındır, ancak fulminan hepatit nadirdir ve sistemik inflamasyon veya tanıdan önce semptomatik tedavi olarak antibiyotik veya NSAII gibi ilaçların kullanımı ile ilişkilidir.

Diğer görülen bulgular daha nadir olarak miyalji (%405), plörezi (%21), perikardit (%16), kilo kaybı (%27), karın ağrısıdır(%18). İnterstisyel akciğer infiltratları olarak bildirilmiştir ancak tedaviden sonra hızla düzelmiştir .^{54,55,56,57,58} Miyalji sık görülür, ancak miyozit veya polimiyozit istisnaidir. ^{59,60} Pulmoner hipertansiyon,^{58,61,62} asteni,⁶³ iskemik inme, geri dönüşümlü posterior lökoensefalopati sendromu⁶⁴ nadir olarak gözlenebilir.

Son olarak, ESH trombotik trombositopenik purpura , edinsel saf eritroid dizi aplazi ile komplike olabilir veya kranial nöral palsiler, nöbetler veya aseptik meningoensefalit gibi nörolojik komplikasyonlarla ortaya çıkabilir.^{31,32,34,65}

2.5.LABORATUAR

ESH hastalarında eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) kaçınılmaz şekilde yükselir³⁴. Genellikle CRP⁶⁷ , serum amiloid A⁶⁸ haptogloblin ve serum komplemanda da artış beklenir³¹. Nötrofilik lökositoz (> %80 polimorfonükleer hücreler) vakaların yaklaşık

%80'inde bulunur ve ESH'nin nedeni bilinmeyen diğer ateşlerden ayırt edilmesine izin verir⁶⁹. Diğer inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi anemi (%50), hipoalbuminemi ve trombositoz (%26) sık görülen bulgulardır. Anemi, genellikle kronik hastalık anemisi ile uyumludur. Pansitopeni, ESH'a eşlik edebilen ve yüksek ölümcüllük potansiyeli olan hemofagositik sendromu akla getirmesi gereken bir bulgudur. Hafif ile orta derecede karaciğer anormallikleri yaygındır.^{1,23} Makrofaj aktivasyonunun bir göstergesi olan yüksek serum ferritin seviyeleri ESH ta yaygındır^{70,71,72,73,74,75}. Ferritin seviyeleri tipik olarak diğer otoimmün, inflamatuvar, enfeksiyöz veya neoplastik hastalıklarda gözlenenlerden daha yüksektir. Serum ferritin seviyeleri hastalık aktivitesi ile koreledir ve hastalık remisyona girdiğinde sıklıkla normale döner^{62,63,76}. Antinükleer antikor ve romatoid faktör pozitifliği nadirdir(%5-15) ve düşük titrelerdedir⁷⁷. RF ve ANA testlerinin negatif bulunması mevcut ESH tanı kriterleri arasında laboratuvar bulgusu olarak yer almaktadır.

Yapılan bir çalışmada ESH'lı hastalarda serum IL-37 seviyeleri, sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksekti ve IL-37 seviyeleri, ESH hastalık aktivitesini temsil eden sistemik skor ve laboratuvar özellikleri ile pozitif korelasyon gösterdi. Sitokinler IL-1 β ve IL-18 ve ayrıca anti-inflamatuvar sitokin IL-10 ile birlikte IL-37'nin serum seviyeleri, kronik eklem paterni olan hastalar ile sistemik paterni olan hastalar arasında benzerdi⁷⁸.

Yapılan bir çalışmada Serbest IL-18 serum seviyeleri ESH hastalarında (medyan 8.89 pg/mL) sağlıklı ve hastalık kontrollerine (diğer inflamatuvar bozukluklar; 1.37 pg/mL; $p < 0.01$) göre anlamlı olarak daha yüksekti. Serbest IL-18 serum seviyeleri klinik ve biyolojik ile korelasyon gösterdi⁷⁹. Ayrıca başka bir çalışmada , ESH'lı hastalarda remisyon aşamasında IL-18 serum düzeylerinin normalleşmesi gözlemlendi⁸⁰.

Yapılan bir çalışmada Calprotectin, ESH hastalarını diğer romatizmal hastalıkları olan hastalardan ve sağlıklı kontrollerden ayırmada “iyi” veya “adil” olarak kabul edilir. Bu çalışmanın duyarlılığı % 63, özgüllüğü % 80.1 olarak tespit edilmiştir⁸¹.

2015 yılında yapılan bir çalışmada ESH'lı hastalarda (128.8 ± 40.8 ng/mL), RA'lı hastalarda ve sağlıklı kontrollerde olanlara kıyasla serum LRG (Leucine-rich α 2-glycoprotein) seviyeleri önemli ölçüde yükselmiştir ($p < 0.001$). Yüksek serum LRG (Leucine-rich α 2-glycoprotein) seviyeleri, hastalık aktivite ölçümleri ile iyi koreledir. Bu çalışmanın duyarlılığı % 92.3 özgüllüğü % 97.9 olarak tespit edilmiştir⁸².

2.6.GÖRÜNTÜLEME

Radyografiler genellikle tanıyı koymada pek yardımcı olmaz; erken dönemde genellikle normaldirler. Başlangıçta, beklendiği gibi, radyografiler olası doku şişmesi, eklem efüzyonu, hafif periartiküler demineralizasyon ve hatta normal anatomi dışında herhangi bir spesifik tanısal bilgi sağlamaz³⁴. İlerleyen zamanlarda yumuşak doku şişmesi, eklem efüzyonu veya hafif periartiküler demineralizasyon gösterirler. Radyonüklid kemik taraması ve gadolinyum ile güçlendirilmiş manyetik rezonans görüntüleme küçük seriler halinde değerlendirildi ve erken tanı ve takipte başarılı tedavi için daha duyarlı görüntüleme yöntemleri olduğunu kanıtlayabilir⁸³.

Kronik eklem hastalığı paternine sahip hastalarda eklem erozyonları daha sık görülür⁸⁴. Ellerin karpometakarpal boşluklarının daralması da ESH'a özgü bulunmuştur⁸⁵. Bilekteki değişiklikler tipik olarak hastalığın başlangıcından 6 ay sonra ortaya çıkar, perikapitat veya karpometakarpal dağılımda ilerleyici eklem boşluğu daralması ve 1.5-3 yıl sonra ankiloz gelişir⁸⁶.

2.7.TANI

Klinik ve laboratuvar testleri spesifik olmadığı için ESH'nin tanısı ekartasyon tanıdır.

Tablo 4'te Yamaguchi ve ark. tarafından tanımlanan tanı kriterleri gösterilmektedir.

Tablo 4. Yamaguchi ve ark. ESH Tanı Kriterleri ²³

Major Ve Minör Tanı Kriterleri	Dışlama Kriterleri
Major 1. Artralji > 2 hafta 2. Ateş > 39°, aralıklı, 1 hafta 3. Tipik raş 4. $\geq$ %80 polimorfonükleer hücreli $\geq 10.000/\text{mm}^3$ lökositoz Minor 1. Boğaz ağrısı 2. Lenfadenopati ve/veya splenomegali 3. KCFT bozukluğu 4. RF ve ANA negatif	Dışlama Kriterleri - Enfeksiyon (özellikle sepsis ve enfeksiyöz mononükleoz) - Malignite (çoğunlukla malign lenfoma) - Romatolojik olgular (esas olarak poliarteritis nodosa ve eklem dışı özelliklere sahip romatoid vaskülit) Tanı 5 kriter (en az 2 major)

2.8.ESH AYIRICI TANISI

Enfeksiyonlar: Viral (HIV, HSV, hepatitler, parvovirüs B19...) Enfektif endokardit, Borrelia, Brucella, Yersinia, Mycoplasma, Sifiliz, Toxoplasma

Maligniteler: Lenfoma, böbrek, kolon veya akciğer kanseri ve paraneoplastik sendromlar

Multisentrik Castleman Hastalığı

Otoimmün hastalıklar: SLE, idiyopatik inflamatuvar miyozit, polimiyozit, dermatomiyozit, RA, poliarteritis nodosa veya diğer vaskülitler

Otoinflamatuvar hastalıklar: FMF, mevalonat kinaz eksikliği, TNF reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom ve kriyopirin ile ilişkili periyodik sendromlar

Diğer nedenler: Reaktif artrit, sarkoidoz, nötrofilik dermatoz, Sweet sendromu, Kikuchi-Fujimoto hastalığı⁸⁷

Tüm bu hastalıklar ekarte edildikten sonra ESH düşünülebilir. Araştırmalar için birçok klasifikasyon kriteri önerilmiştir. Yamaguchi ve ark., 1992 yılında ESH'nin tanısında sensitivitesi %96,2 ve spesifisitesi %92,1 olan sınıflama kriterlerini geliştirmişlerdir.

Tablo 5. Cush ve ark. ESH Tanı Kriterleri

2 puan 1- Ateş>39° 2- Still raşı 3- WBC>12.0 + ESR >40mm/s 4- RF ve ANA negatif 5- Karpal ankiloz 1 puan 1- Başlangıç yaşı<35 2- Artrit 3- Prodromal boğaz ağrısı 4- RES tutulumu veya anormal 5- KFT 6- Serozit 7- Servikal veya tarsal ankiloz	Olası ESH 12 haftalık izlemde 10 puan Kesin ESH 6 aylık izlemde 10 puan
---	--

KFT; karaciğer fonksiyon testleri, RES; retiküloendotelial sistem, PML;polimorfonükleer lökositler

2.9.TEDAVİ

ESH'nin tedavisine hastalığın ciddiyetine ve organ tutulumuna göre karar verilmelidir. Tedavinin ana amaçları; inflamasyonun baskılanmasıyla semptom, fiziksel ve laboratuvar bulguların kontrolü, organ hasarı ve komplikasyonların önlenmesi, ilaçların yan etkilerinin minimize edilmesini içerir.⁷⁰

2.9.1. Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)

NSAİİ ler; kas iskelet semptomları ve ateşi olan hastalarda ilk tedavi seçeneği olmakla beraber etkinliği düşüktür. Semptomları kontrol altına alabilmek için monoterapi ya da diğer ilaçlarla kombine olarak kullanılır. NSAİİ monoterapisi hastaların sadece %7-15'inde hastalığı kontrol etmede etkili olduğundan, çoğu hasta hastalık seyrinin bir noktasında %76 ila %95 arasında değişen yanıtlarla steroidlerle tedavi edilir^{88,16,89,90}.

NSAİİ ler hepatotoksite, nefrotoksite, GİS irritasyonu gibi yan etkileri açısından dikkatli kullanılmalıdır. Sıklıkla indometazin ve naproksen tercih edilir.

2.9.2. Sistemik Steroidler

Kortikosteroidler hastaların yaklaşık %65'inde hastalığın kontrolünde etkilidir^{71,72}. ESH'nin sistemik paterninde etkinlikleri daha fazladır⁷³. Başlangıç dozu 0,5 ila 1 mg/kg/gün arasında değişir.

İntravenöz deksametazon veya pulse metilprednizolon; fulminan hepatik yetmezlik, kardiyak tamponad, miyokardit, ensefalopati, dissemine intravasküler koagülasyon gibi yaşamı tehdit eden durumlarda olgu sunumlarında sunulmuştur.

2.9.3. Hastalık Modifiye Edici İlaçlar (DMARD)

Temel etkili antiinflamatuvar ilaçlar, NSAİİ ve kortikosteroid tedavilerine dirençli, sık nüks eden tedaviyi düşük dozlarda tutabilmek veya kesebilmek amacıyla kullanılır. Bu amaçla kullanılan hidrosiklorokin, metotreksat, leflunomid, siklosporin A ve azathioprin ile remisyonun başarı ile sürdürülebildiği görülmüştür.

MTX, CCS'leri koruyucu etkisi ve klinik etkinliği nedeniyle ESH'da en sık uygulanan sDMARD'dır^{74,75,77}.

Bir çalışmada 26 steroid bağımlı hastada düşük doz metotreksat (7.5–17.5 mg/hafta) bildirilmiştir. 23 (%88) hasta kısmi remisyon ve 18 (%69) hastada tam remisyon elde etti. On bir hasta (%39) kortikosteroidleri keserken ortalama günlük

prednizon alımı 21.5 mg (yani %69) azalmıştır⁷⁴. Metotreksat, oral veya subkütan formunda 15-20 mg/hafta tercih edilir.

Azatioprin kullanımında ise sadece ciltte raş ve perikardit gibi akut nonartiküler tutulumlu ESH'da %75 yanıt gözlenmiştir⁸⁴.

Siklosporin kullanımı yan etkileri nedeniyle sınırlıdır. Bu tedavi yöntemlerine dirençli olgularda biyolojik tedaviler denenebilir.

2.9.4. Biyolojik Ajanlar

2.9.4.1. Anti-TNF Ajanlar

ESH tedavisinde ilk kullanılan biyolojik ajanlar anti-TNF- α tedavisidir. İnfliksımab, etanercept ve adalimumab ile ilgili bildiriler mevcuttur. ESH'ı olan toplam 13 hasta üzerinde yapılan üç küçük çalışma, kimerik bir monoklonal olan infliksımab (0, 2, 6. haftalarda 3-5 mg/kg ve daha sonra her 6-8 haftada bir) ile etkileyici sonuçlar bildirmiştir. Antikor çözünür TNF α 'ya bağlanan ve hücrel reseptörleri ile etkileşimi engelleyen infliximab hem sistemik hem de artiküler semptomlar üzerinde belirgin ve hızlı bir etkinliğe ve ayrıca steroidden koruyucu bir etkiye sahiptir^{91,92,93}.

Ne yazık ki, TNF α blokerlerinin etkinliği zamanla sınırlı görünmektedir ve vakaların yaklaşık %50'sinde birinden diğerine geçiş yararlıdır^{4,94}.

2.9.4.2. İnterlökin-1 Beta Antagonistleri

Son yirmi yılda elde edilen kanıtlar, otoinflamatuvar durumların patogeneğinde IL-1'in merkezi fonksiyonel rolünü açıklamıştır. Bir rekombinant hümanize IL-1 reseptör antagonisti olan anakinra, ESH için ilk tercihtir, ancak esas olarak eklem fenotipleri olan hastalar her zaman fayda görmez⁹⁵. IL-1 β , ESH patogeneğinde rol oynayan önemli sitokinlerden biridir. Bu nedenle sistemik bulguları olan ESH'da IL-1 β antagonistleri etkilidir.

ESH tedavisinde kullanılan üç ajan vardır: anakinra, canakinumab, rilonasept. ESH daki etkinliği (günlük 100mg subkutan enjeksiyon), hastalığın patogeneğinde IL-1 β 'nın önemli rolünü desteklemiştir⁹⁶.

Bir çalışmada anakinranın steroid, DMARD ve sistemik semptomları olan bazı TNF α bloker-refrakter ESH vakalarında iyi bir etkinliğini tanımladı⁹⁷. Anakinra'nın etkinliğine ilişkin kanıtlar klasik, çift kör kontrollü çalışmalarda kanıtlanmamış olsa da, yayınlanan toplam vaka sayısı (>250) ikna edici sonuçlar vermektedir. Aslında, tedavi edilen hastaların çoğunda sistemik ve artritik semptomlar için açık ve sürekli bir iyileşme tanımlanmıştır^{97,98,99,100}. İlk enjeksiyondan birkaç gün sonra semptomlar kayboldu ve inflamatuvar belirteçler 2-4 hafta içinde normale döndü. Ayrıca, anakinra hızlı bir steroid azalmasına izin verdi. Kendi kendini sınırlayan enjeksiyon bölgesi eritem bildirilen tek advers olaydı. Bununla birlikte, tedavinin kesilmesinden sonraki birkaç gün içinde nöksler meydana geldi. SOJIA'daki birkaç çalışma, anakinra'nın hastalığın seyrinde erken uygulandığında daha iyi bir etkinliği olduğunu öne sürmektedir^{101,102,103}.

Anakinra uygulamasını takiben ESH'nin sistemik özelliklerinde hızlı iyileşme, 140 İtalyan hastada yakın zamanda yapılan geniş bir gözlemsel retrospektif çok merkezli çalışmada başarılı sonuçlar göstermiştir.²⁸

Yeni başlangıçlı SOJIA için 2012 konsensüs tedavi planları, steroidler tek başına hastalığı kontrol edemediğinde Anakinra'yı (tıpkı metotreksat veya tosilizumab gibi) dikkate alınması gereken ikinci basamak bir tedavi haline getirdi.¹⁰³

Canakinumab, bir insan monoklonal antikor IL-1 β 'ye karşı hedeflenen, 8 haftada bir uygulanabilir ve çözünür bir dimerik tuzak füzyon proteini olan rilonacept, haftada bir uygulanabilir. Her ikisinin de ESH ve SOJIA^{87,104,105}de etkili olduğu bildirilmiştir.

2020 yılında yapılan bir çalışmada canakinumab ile tedavi edilen ESH tanıli dokuz hastanın 3 aylık değerlendirmesinde 8 vakada klinik belirtilerin düzeldiği belirlenmiştir; Çalışma sırasında hassas eklem sayısında ($p = 0.009$), şişmiş eklem sayısında ($p = 0.027$) ve 28 eklem-C-reaktif protein (DAS28-CRP) ($p = 0.044$) hastalık aktivite skorunda önemli bir azalma gözlenmiştir. Üç aylık ve 6 aylık değerlendirmelerde ve son ziyarette hastalık aktivitesinin sistemik skoru, tedavinin başlangıcına kıyasla önemli ölçüde azalmıştır ($p = 0.028$, $p = 0.028$ ve $p = 0.018$, sırasıyla). Günlük kortikosteroid dozu da 3. ayda ve son takip ziyaretlerinde önemli

ölçüde azalmış olduğu (sırasıyla $p = 0.017$ ve $p = 0.018$) saptanmıştır. Takip sırasında hiçbir hastada yan etki veya ciddi yan etki görülmemiştir¹⁰⁶.

Artrit bulgularıyla seyreden ESH'da anakinranın yanıt oranı daha düşüktür. canakinumab ve rilonaseptin artrit bulgularına da etkili olduğu olgu sunumlarında bildirilmiştir¹⁰⁷.

ESH'da etkinlik ve güvenlik açısından bir IL-1 tuzak molekülü olan Rilonacept için sınırlı veri mevcuttur. Farklı doz rejimleri kullanılmış olmasına rağmen, 11 hastadan oluşan yayınlanmış küçük bir vaka serisi, bu yaklaşım altında belirti ve semptomlarda bir iyileşme gözlemlendi^{87,108,109}. Bununla birlikte rilonacept, Avrupa'da terapötik kullanım için hala onaylanmamıştır²³.

2.9.4.3. İnterlökin-6 Antagonistler

IL-6, ESH patogeneğinde roloynayan önemli diğer bir sitokindir. IL-6 , aktif ESH'ta belirgin şekilde yükselir ve dirençli ESH'ın tedavisinde uygun bir hedef olarak kabul edilir^{110,111} . Birkaç izole rapor , steroid, DMARD, TNFa bloker ve hatta siklosporin refrakter ESH'da membrana bağlı ve çözünür IL-6 reseptörlerini bloke eden hümanize bir anti-IL-6 reseptör antikoru olan tocilizumab ile umut verici sonuçlar göstermiştir^{71,112,113,114,115,116,117,118} .

Yapılan bir çalışmada tocilizumabın refrakter ESH'in klinik belirtilerini hızlı ve verimli bir şekilde hafifletebileceğini düşündürmektedir³⁴.

Bir 2018 meta-analizi, ESH 'lı hastalarda tocilizumabın faydalarını araştırdı ve geleneksel tedavi rejimlerine kıyasla kesinlikle etkinlik sinyalleri gösterdi ve güvenlik açısından oldukça kabul edilebilirdi¹¹⁹.

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir faz III denemesi, birincil son noktaya ulaşılmamış olmasına rağmen, tocilizumabın ESH da etkili bir tedavi olduğunu öne sürdü ¹²⁰.

2.9.4.4. Diğer İlaçlar

2020 tarihli bir vaka raporunda, Janus kinaz (JAK) inhibitörü tofasitinib'in dirençli ESH hastalarında uygulanmasının, özellikle poliartritli hastalarda hastalık remisyonuna ve steroid kullanımına katkıda bulunduğu sonucuna varılmıştır¹²¹.

İntravenöz immünglobulin, kalsinörin inhibitörü, rituksimab ve abatasept kullanılan olgular da bildirilmiştir. Kalsinörin inhibitörü tedavisini değerlendirmek ve netleştirmek amacıyla yapılan bir çalışmada ESH tedavisinde etkili ve güvenli bir seçenek olabileceğini öne sürüldü¹²².

Tadekinig alfa, rekombinant bir insan IL-18 bağlayıcı proteindir¹²³. Bu ilaç sağlıklı gönüllülerde ve psoriasisli veya RA'lı hastalarda faz I çalışmalarda test edilmiş ve enjeksiyon bölgesinde sadece hafif advers olaylarla iyi bir güvenlik ve tolere edilebilirlik profili göstermiştir¹²³.

ESH patogenezinde IL-18'in varsayılan rolü nedeniyle, bu durumda tadekinig alfa'nın etkilerini araştırmak mantıklı bir adımdı. Avrupa'da birden fazla merkezi içeren ilk açık etiketli, doz bulma faz II çalışması, birincil sonuç olarak güvenlik bilgilerini yakalamak için tasarlanmıştır¹²³. On iki hafta boyunca iki doz (80 ve 160 mg) uygulandı ve hastalar 4 hafta daha takip edildi. İkincil sonuç ölçümü olarak, 3 haftadaki etkili doz, vücut sıcaklığının normalleşmesine ve CRP seviyesinin başlangıç değerlerinin %50 veya daha fazla azalmasına yol açan bir doz olarak tanımlandı. Çalışmadaki düşük hasta sayısı ($n = 23$) ve kısa gözlem süresi ile sınırlı olmasına rağmen , tadekinig alfa'nın güvenlik profili genel olarak kabul edilebilirdi ve enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ve enfeksiyonlar en sık görülen advers olaylardı. Etkinlik açısından, bazı hastalarda düşük bir CRP seviyesi ve diğer inflamatuvar belirteçler (IL-18 ve ferritin dahil) tespit edildi. Ayrıca, deri döküntüsünde bir iyileşme ve prednizolon dozlarında hafif fakat istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bildirilmiştir (medyan prednizon dozu başlangıçta 12.5 mg/gün'den 12 haftada 10 mg/gün'e düşürülmüştür; $p = 0.01$)¹²². Özetle, IL-18'in tadekinig alfa tarafından inhibisyonu, daha kontrollü bir ortamda araştırılması gereken ESH 'ı tedavi etmek için umut verici yeni bir yaklaşım olabilir¹²³.

2.10. PROGNOZ VE SEYİR

Konvansiyonel olarak, hastalığın seyri temelinde ESH'nin üç doğal seyri örüntüsü tanımlanmıştır^{18,88}. Monosiklik ESH, aylar içinde (medyan: 9 ay) kaybolan sistemik, kendi kendini sınırlayan tek bir epizod ile karakterize edilir; çoğu hasta bir yıl içinde asemptomatik hale gelir¹⁸.

ESH'nin polisiklik (veya aralıklı) paterni, birkaç hafta ila birkaç yıl süren remisyonlarla ayrılan sistemik veya eklem semptomları ile çoklu alevlenmeleri ilişkilendirir; alevlenmeler zamanla daha az şiddetli hale gelecektir. Son olarak, kronik ve ilerleyici bir seyir, düzenli sistemik alevlenmelerle birlikte kronik ve sıklıkla eroziv eklem tutulumundan sorumlu olan sürekli inflamasyonu içerir. Yapılan retrospektive bir çalışmada 57 ESH hastasının klinik seyri 17 hastada (%30) monosiklik, 25'inde (%44) polisiklik ve kalan 15'inde (%26) kronik seyretmiş. Kronik ESH vakalarından 12'si kronik artrit, 2'si izole inflamatuvar sendromlar ve 1'i tedavinin neden olmadığı kronik hepatit olduğu saptanmış⁴. Yapılan başka bir çalışmada yirmi dokuz hastada monosiklik (%53.7), beşinde polisiklik (%9.3), on beşinde kronik eklem hastalığı (%27.7) ve beşi (%9.3) öldüğü belirlenmiş.¹²⁴ Hastalığın ilerlemesi ile ilgili olarak, *Colina* ve ark. yeterli tedaviden sonra yüksek ferritin düzeylerinin kalıcılığının kronik eklem seyrinin bir göstergesi olabileceğini göstermişlerdir¹²⁵. Çok değişkenli analiz, erkek cinsiyetin, tanıda 6 aydan fazla gecikmenin, ilk tedaviyle remisyon sağlanamamasının ve bilek/dirsek eklemlerini tutan artrit kronik hastalık seyri ile ilişkili olduğunu ortaya koydu.¹²⁶ Bu model, biyolojik öncesi dönemden kalma eski serilerde etkilenen hastaların %35-67'sinde tahmin edilen en sık görülenidir^{48,86}. Yeni tahminler mevcut olmasa da, hedefe yönelik tedaviler mevcut olduğu için bu modelin artık daha az olası olması gerekir.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. HASTA SEÇİMİ

Çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi FTR Anabilim Dalı ve Gazi Yaşargil EAH Romatoloji Anabilim Dalı Polikliniklerine 2000-2022 yılları arasında başvuran, Yamaguchi ve arkadaşlarının kriterleri esas alınarak ESH tanısı almış 18-60 yaş arası 51 hasta alınmıştır. Temel özellikler, laboratuvar testleri, tedavi ve komplikasyonlar hakkında geriye dönük olarak hastane kayıt sistemi ve hasta arşiv dosyaları üzerinden veriler toplandı. Hastaların demografik, klinik ve tedavi özellikleri önceden hazırlanan protokole göre karşılaştırıldı.

Çalışmaya alınma kriterleri

1. 18-60 yaş arası
2. Erişkin Still Hastalığı için Yamaguchi sınıflandırma kriterlerine göre Erişkin Still Hastalığı tanısı almış hastalar

Yamaguchi sınıflandırma kriterlerine göre majör bulgular: ateş(39°), tipik raş, artrit/artralji, lökositoz; minör bulgular : Boğaz ağrısı, lenfadenopati ve/veya splenomegali, KCFT bozukluğu, RF ve ANA negatifliğidir. Tanı için 5 kriter (en az 2 major) olmalı.

Çalışmadan dışlanma kriterleri

1. Malignensi öyküsü olmak,
2. Overlap veya çakışma sendromlu olmak,
3. Otoimmün veya otoinflamatuar başka bir hastalığa sahip olmak,

ESH'li olguların klinik ve laboratuvar verileri poliklinik dosyası kayıtlarından retrospektif olarak elde edilerek, önceden hazırlanmış bir protokole kaydedildi.

Çalışma için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı. Tüm katılımcılara çalışma hakkında bilgi verildi.

3.2. KLİNİK VERİLER

Çalışmada yaş, cinsiyet, ateş veya değil, ateşin maksimum çıktığı saatler, tipik deri döküntüsü, döküntünün ateşe eşlik edip etmediği , kaşıntılı olup olmadığı , rengi, yayılımı; artrit/artralji (simetrik olup olmadığı mono/oligo/ poliartiküler tutulumun varlığı), boğaz ağrısı, hepatomegali, splenomegali, karın ağrısı, plörit, perikardit, miyalji, lenfadenopati gibi klinik parametreler ve gelişen komplikasyonlar kaydedildi.

3.3. LABORATUVAR VERİLERİ

Çalışmada C-reaktif protein (CRP) ,sedimentasyon, anemi, nörofil, lökositoz, albümin düşüklüğü , globulin yüksekliğinin var olup olmadığı CRP, ESH, ALT, AST, ferritin, lökosit gibi laboratuvar parametre değerleri kaydedildi.

3.4. TEDAVİ VERİLERİ

Çalışmada tedavide kullanılan ilaçlar, steroid, 2. Basmak DMARD ve biyolojik ajan kullanımı kaydedildi.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirmesinde IBM SPSS 21.0 for Windows istatistik paket programı kullanıldı. Ölçümsel değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) ile,kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) ile sunuldu. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığına bakıldı. Normal dağılım gösteren; iki grup arasındaki karşılaştırmada Bağımsız t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen; iki grup arasındaki karşılaştırmada Mann Whitney U testi kullanıldı. Nitel değişkenlerin karşılaştırılmasında Chi-kare (χ^2) testi kullanıldı. Hipotezler çift yönlü alınarak, $p \leq 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı sonuç kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 51 hasta dahil edildi. Hastalarımızın 37(72,5)' si kadın 14(27,5)' ü erkekti (Tablo-6). Hastaların yaş ortalaması 36,5±10,2 dir. En sık görülen klinik özellikler ateş(%94,1, n=48), döküntü (%88,2, n=45), artrit(%72,5, n=37), boğaz ağrısı (n=44 %86,3), LAP (%51, n=26), hepatomegali (%43,1, n=22), splenomegali (%37,3, n=19), karın ağrısı (% 23,5, n=12), myalji(%92,2, n=47) , plörit (%7,8, n=4), perikardit (%3,9, n=2) ve komplikasyon gelişmesi (%5,9, n=3) olarak bulundu (Tablo-7).

Tablo 6. Erişkin Still Hastalarında Cinsiyet Dağılımı

Cinsiyet	N	%
Kadın	37	72,5
Erkek	14	27,5
Total	51	100

Tablo 7. Erişkin Still Hastalarında Klinik Bulguların Dağılımı

Klinik Bulgular	N=51 (%)
Ateş	48 (94.1)
Döküntü	45(88.2)
Artrit	37(72.5)
Boğaz Ağrısı	44(86.3)
LAP	26(51)
Hepatomegali	22(43.1)
Splenomegali	20(39.2)
Karın Ağrısı	12(23.5)
Myalji	47(92.2)
Plörit	4(7.8)
Perikardit	2(3.9)
Komplikasyon gelişmesi	4(7.8)

N: Hasta Sayısı LAP: Lenfadenopati

Hastalarımızın şikayetlerinin başlaması, tanı konmasından günümüze geçen süre ve tanı gecikmesi ay olarak hesaplandı. Hastaların şikayetlerinin başlaması $76,37 \pm 58,91$, tanı konması $68,94 \pm 56,68$, tanı gecikmesi $7,43 \pm 13,18$ aydır.

Hastalarımızın laboratuvar sonuçları; anemi (n=15 ,%29,4), lökositoz (n=51, %100), nötrofili (n=43,%84,3), trombositoz (n=22 ,%43,1), ESH artışı (n=49,%96,1), CRP artışı (n=50, %98), ferritin artışı (n=50, %98), RF +liği (n=4, %7,8), ANA + liği (n=5,%9,8),Anticcp + liği (n=1, %2), Kc disfonksiyonu (n=29, %56,9), albümin düşüklüğü (n=35, %68,6), globulin yüksekliği (n=14, %28) olarak saptandı (Tablo-8).

Tablo 8. Erişkin Still Hastalarımızda Laboratuvar Bulguların Dağılımı

Laboratuvar Sonuçları	N(%)
Anemi	15(29.4)
Lökositoz	51(%100)
Nötrofili	43(84.3)
Trombositoz	22(43.1)
ESR artışı	49(96.1)
CRP artışı	50(98)
Rf + liği	4(7.8)
ANA pozitifliği	5(9.8)
Anticcp + liği	1(2)
Kc disfonksiyonu	29(56.9)
Albümin düşüklüğü	35(68.6)
Globülin yüksekliği	14(28)
Ferritin artışı	50(%98)

CRP: C- Reaktif protein, ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı KC: Karaciğer RF:

Romatoid Faktör ANA: Antinükleer antikor Anti-CCP: Anti-siklik sitrülünli peptid

Hastalarımızda ateşin en sık 19:00-01:00 saatlerinde yükseldiği gözlenmiştir. 2. sırada 06:00-12:00, 3. sırada ise 12:00-19:00 saatleri arasında ateşin yükseldiği saptanmıştır(Tablo-9).

Tablo 9. Erişkin Still Hastalarımızda Ateşin Yükseldiği Saatler

Ateşin Yükseldiği Saatler	N(%)
19:00-01:00	26(54.1)
06:00-12:00	13(27.1)
12:00-19:00	9(18.8)

Artritli hastalarımızın; % 81,1 inde simetrik artrit saptanmış olup en sık poliartiküler daha sonra sıklık sırasıyla oligoartiküler ve monoartiküler tutulum paterni tanımlanmıştır. Azalan sırayla en sık el bileği ve el küçük eklemleri, diz, ayak ve ayak bileği, dirsek ve omuz eklemleri tutulumu saptanmıştır (Tablo-10)

Tablo 10. Erişkin Still Hastalarımızda Artritin Karakteristikleri

Artrit özellikleri		N(%)
Artritin Şekli	Simetrik Artrit Varlığı	30(81.1)
	Poliartiküler artrit	19(51.4)
	Oligoartiküler artrit	15(40.5)
	Monoartiküler artrit	3(8.1)
	El Bileği+ El Küçük Eklemler tutulumu	40(78,4)
	Diz tutulumu	25(49)
	Ayak Eklemleri+ Ayak bileği tutulumu	20(39,2)
	Dirsek tutulumu	1(1,96)
	Omuz tutulumu	1(1,96)

Hastaların LAP görülme yerleri 10 hastada sadece axillada, 5 hastada sadece servikalde, 4 hastada sadece inguinalde, 5 hastada hem servikal hem inguinalde ve 2 hastada hem servikal hem inguinalde hem de axilladadır(Tablo-11).

Tablo 11. Erişkin Still Hastalarımızda LAP Lokalizasyonları

LAP Yeri	N(%)
Axilla	10 (38.5)
Servikal	5(19.2)
İnguinal	4(15.4)
Servikal + İnguinal	5(19.2)
Servikal + İnguinal + Axilla	2(7.7)
Total	26(100)

Hastalarımızın %86,3 ünde boğaz ağrısı bulunmaktadır. Boğaz ağrısı olan 44 hastanın 39 unda hiperemi, 7 sinde eksuda saptandı(Tablo-12).

Tablo 12. Erişkin Still Hastalarımızda Boğaz Ağrısı Karakteristikleri

		N(%)
Boğaz Ağrısının Karakteristikleri	Boğaz Ağrısı Varlığı	44(%86,3)
	Hiperemisi olanlar	39(%88,6)
	Eksudası olanlar	7(%15,9)

Hastalarımızın 45 inde (%88,2) ESH a bağlı döküntü tespit edildi. Mevcut döküntünün %65,9 u somon renginde, %34,1 i kırmızı renkte; %50 si kaşıntılı %50 si kaşıntısız; %62,8 i ateşe eşlik edip %37,2 si ateşe eşlik etmiyordu. Ekstremitelerde döküntüsü olan 29, gövdede 13, tüm vücutta 11 ve yüzde 1 hasta mevcuttu (Tablo-13).

Tablo 13. Erişkin Still Hastalarımızda Döküntü Karakteristikleri

		N (%)
Döküntünün rengi	Somon	29(65.9)
	Kırmızı	15(34.1)
Döküntü kaşıntılı mı ?	Kaşıntılı	22 (50)
	Kaşıntısız	22(50)
Döküntü ateşe eşlik ediyor mu ?	Evet	27(62.8)
	Hayır	16(37.2)
Döküntü Yayılımı	Ekstremiteler	29(%65,9)
	Gövde	13(%29,5)
	Yüz	1(%2,27)
	Tüm vücut	11(%25)

Hastalarımızın 49(%96,1)' una tedavide steroid, 40 (%78,4)' ına Metotrexat ve 15(%29,4)' ine de biyolojik ajan ilaçlar verilmiştir.((Tablo-15.)) Biyolojik tedavi alan hastaların 8 i kadın 7 si erkekti. (Tablo-15.) Biyolojik Tedavi Dağılımı Tablo-14 te gösterimiştir.

Tablo 14. Biyolojik Tedavi Dağılımı

Biyolojik Tedavi	Biyolojik Tedavi Alan Hasta Sayısı
Tocilizumab	14
Canakinumab	4
Anakinra	2
İnfliximab	2
Golimumab	1
Sertolizumab	1
Adalimumab	1

Tablo 15. Cinsiyete Göre Tedavi Dağılımı

	Toplam N (%)	Kadın N (%)	Erkek N (%)	P	Kadın Ort-Min- Max Doz	Erkek Ort-Min- Max Doz
Biyolojik ilaç kullanımı	15(29,4)	8(46,7)	7(53,3)	0,114	124-12-750	104-16- 500
MTX kullanımı	40(78,4)	31(77,5)	9(22,5)	0,181	14,7-10-20	14,2-7,5- 20
Kortikosteroid kullanımı	49(96,1)	36(73,5)	13(26,5)	0,280	-	-

Hastalarımızı kendi arasında cinsiyet ve biyolojik ajan alıp almamalarına göre 2 gruba ayırarak karşılaştırdık.

Klinik özellikler açısından kadın ve erkek grubu arasında ateş, artrit, boğaz ağrısı, myalji, hepatomegali, splenomegali, plörit, perikardit, LAP, karın ağrısı, komplikasyon gelişmesi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Her iki grup arasında döküntü açısından anlamlı fark tespit edildi (**$p=0,04$**). Döküntü erkeklere oranla kadınlarda daha sık görüldü (Tablo-16).

ESH tanısı alan 51 hastanın 4 ünde komplikasyon gelişti. 1 inde makrofaj aktivasyon sendromu, 1 inde prednol kullanımına bağlı avasküler nekroz, 1 inde prednol kullanımına bağlı cilt tüberkülozu, 1 inde makrofaj aktivasyon sendromu ve derin ven trombozu gelişti. Komplikasyon gelişen 4 hasta da kadındı (Tablo-16).

Tablo 16. Kadın ve Erkek Gruplarının Klinik Bulgular Açısından Karşılaştırılması

	Kadın	Erkek	p
Ateş	34(%91,9)	14(%100)	0,552
Artrit	27(%73)	10(%71,4)	1,000
Döküntü	36(%97,3)	9(%64,3)	0,04
Boğaz ağrısı	33(%89,2)	11(%78,6)	0,376
Myalji	34(%91,9)	13(%92,9)	1,000
Hepatomegali	16(%43,2)	6(%46,2)	1,000
Splenomegali	13(%35)	7(%50)	0,582
Plörit	4(%10,8)	0(%0)	0,565
Perikardit	2(%5,4)	0(%0)	1,000
Karın ağrısı	9(%25)	3(%23,1)	1,000
LAP	16(%43,2)	10(%71,4)	0,116
Komplikasyon	4(%11,1)	0(%0)	0,566

LAP:Lenfadenopati

Laboratuvar sonuçları açısından kadın ve erkek grubu arasında artmış CRP, trombositoz, nötrofili, artmış ESH(eritrosit sedimentasyon hızı), ANA + liği, Anticcp + liği, karaciğer disfonksiyonu, albümin düşüklüğü, globulin yüksekliği açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Her iki grup arasında RF pozitifliği (anlamlılık sınırında) ve anemi açısından anlamlı fark tespit edildi. RF pozitifliği için tespit edilen p değeri **0,058**, anemi için tespit edilen p değeri **0,041** olarak bulundu. Rf + liği erkeklerde daha sık bulunurken anemi kadınlarda daha sık olarak bulundu(Tablo-17). Diğer laboratuvar bulguları; lökosit, ferritin, CRP ve ESH(eritrosit sedimentasyon hızı) açısından her iki cinsiyet açısından fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo-17, Tablo-18).

Tablo 17. Kadın ve Erkek Gruplarının Laboratuvar Parametreleri Açısından Karşılaştırılması

	Kadın(%)	Erkek(%)	p
Artmış CRP	36(%97,3)	14(%100)	1,000
Artmış ESR	35(%94,6)	14(%100)	1,000
Nötrofili	32(%86,5)	11(%78,6)	0,668
Trombositoz (400.000)	14(%37,8)	8(%57,1)	0,355
Anemi (hb<10)	14(%37,8)	1(%7,1)	0,041
ANA + liği	5(%13,5)	0(%0)	0,305
Anticep + liği	0(%0)	1(%7,1)	0,275
Rf + liği	1(%2,7)	3(%21,4)	0,058
KC disfonksiyonu	23(%62,2)	6(%42,9)	0,355
Albümin düşüklüğü	27(%73)	8(%57,1)	0,454
Globulin yüksekliği	9(%24,3)	5(%38,5)	0,537

CRP: C- Reaktif protein, ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı hb:Hemoglobin KC: Karaciğer, RF: Romatoid Faktör ANA: Antinükleer antikor Anti-CCP: Anti-siklik sitrölinli peptid

Tablo 18. Kadın ve Erkek Gruplarının Laboratuvar Parametreleri Açısından Karşılaştırılması

Laboratuvar Parametreleri	Kadın Ort ± SS	Kadın min-max	Erkek Ort ± SS	Erkek Min-max	p
CRP(Üst sınır:5)	80.67± 104	7-409	54,3±79	7.40-280	1,000
Lökosit max	24379± 14414	12000- 91000	25392±8223	11.000- 39.500	0,213
Lökosit ort	17322±5407	11000- 33000	18982±6661	11000- 36000	0,505
Ferritin ort	4749±11701	60-70000	2244±3850	230- 15202	0,358
Ferritin max	12327±35792	48- 215113	5013±10372	320- 40219	0,261
ESR max	63±21,2	26-112	58±20	33-118	0,977

SS: Standart sapma Ort: Ortalama Min: Minimum Max: Maximum, CRP: C- Reaktif protein,ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

Klinik özellikler açısından biyolojik ajan alan ve almayanlarda ateş, artrit, döküntü, boğaz ağrısı, myalji, hepatomegali, splenomegali, plörit, perikardit, LAP, karın ağrısı açısından anlamlı fark saptanmadı (>p 0,05). Bu iki grup açısından döküntünün kaşıntılı olması açısından p=0,088, anlamlılık sınırına yakın fark tespit edildi(Tablo-19).

Tablo 19. Biyolojik İlaç Alan ve Almayan Hastaların Klinik Bulgular Açısından Karşılaştırılması

	Biyolojik tedavi alan	Biyolojik tedavi almayan	p
Ateş	15(%100)	33(%91,7)	0,546
Artrit	11(%73,3)	26(%72,2)	1,000
Döküntü	13(%86,7)	32(%88,9)	1,000
Döküntü kaşıntılı mı?	9(%75)	13(%40,6)	0,088
Boğaz ağrısı	12(%80)	32(%88,9)	0,406
Myalji	14(%93,3)	33(%91,7)	1,000
Hepatomegali	4(%26,7)	18(%51,4)	0,131
Splenomegali	8(%53,3)	12(%33,3)	0,949
Plörit	2(%13,3)	2(%5,6)	0,571
Perikardit	1(%6,7)	1(%2,8)	0,506
Karın ağrısı	4(%28,6)	8(%22,9)	0,721
LAP	10(%66,7)	16(%44,4)	0,255
Komplikasyon varlığı	3(%20)	1(%2,8)	0,071

LAP: Lenfadenopati

Laboratuvar sonuçları açısından biyolojik ajan alan ve almayanlar arasında artmış CRP, maksimum CRP, trombositoz, nötrofili, anemi ,artmış ESH, ANA + liği, RF + liği, Anticcp + liği , karaciğer disfonksiyonu , albumin düşüklüğü , globulin yüksekliği , CRP max , lökosit ortalama , lökosit max, ferritin ort, ALT, AST, ESH max açısından anlamlı fark saptanmadı.(p >0,05). Her iki grup arasında maksimum ferritin açısından **p=0,067** tespit edildi (Tablo-20, Tablo-21).

Tablo 20. Biyolojik İlaç Alan ve Almayan Hastaların Laboratuvar Parametreleri Açısından Karşılaştırılması

	Biyolojik Tedavi Alan	Biyolojik Tedavi Almayan	p
Artmış CRP	15(%100)	35(%97,2)	1,000
Artmış ESR	15(%100)	34(%94,4)	1,000
Nötrofili	12(%80)	31(%86,1)	0,679
Trombositoz (400.000)	7(%46,7)	15(%41,7)	0,985
Anemi (hb<10)	6(%40)	9(%25)	0,463
ANA + liği	2(%13,3)	3(%8,3)	0,624
Anticcp + liği	1(%6,7)	0(%0)	0,294
Rf + liği	2(%13,3)	2(%5,6)	0,571
KC disfonksiyonu	7(%46,7)	22(%61,1)	0,523
Albümin düşüklüğü	11(%73,3)	24(%66,7)	0,749
Globulin yüksekliği	2(%13,3)	12(%34,3)	0,179

CRP: C- Reaktif protein, ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı hb: Hemoglobin KC: Karaciğer, RF: Romatoid Faktör ANA: Antinükleer antikor Anti-CCP: Anti-siklik sitrulinli peptid

Tablo 21. Biyolojik İlaç Alan ve Almayan Hastaların Laboratuvar Parametreleri Açısından Karşılaştırılması

Laboratuvar Parametreleri	Bİ Alan Ort ± SS	Bİ Alan min-max	Bİ Almayan Ort ± SS	Bİ Almayan min-max	p
CRP max(Üst sınır:5)	75,7±102	7-329	75,7±101	7-409	0,841
Lökosit max	25300±9512	12000-53000	24634±14821	11000-91000	0,335
Lökosit ort	18836±4477	10000-29000	17458±6425	11000-36000	0,185
Ferritin ort	3348±3764	500-14900	4565±12261	150-70000	0,120
Ferritin max	7620±9921	626-40690	12057±37504	216-215113	0,067
ESH max	62,8±23,6	26-118	62,6±20,1	33-112	0,425

Bİ: Biyolojik İlaç K: Kadın E: Erkek, SS: Standart sapma Ort: Ortalama Min:

Minimum Max: Maximum

Tedavi özellikleri açısından kadın ve erkek grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo-15). Tanı süreleri açısından kadın ve erkek grubu arasında şikayetlerin başlaması ve tanı süreleri açısından anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo-22). Bununla birlikte biyolojik alan ve almayanlar arasında tanı gecikmesi açısından anlamlı fark tespit edildi($p=0,01$). (Tablo-23).

Tablo 22. Cinsiyete Göre Hastalık Sürelerinin Karşılaştırılması

	Kadın Ort±SS	Kadın Min-Max	Erkek Ort±SS	Erkek Min-Max	p
Şikayetlerin Başlaması (Ay)	70,40±51, 18	0-192	92,14±75,6 5	12-312	0,414
Tanı Konma Süresi (Ay)	62,81±45, 86	0-405	85,14±78,3 7	6-311	0,447
Tanı Gecikmesi (Ay)	7,59±14,4 9	0-60	7±9,32	0,5-30	0,215

K: Kadın E: Erkek SS: Standart sapma Ort: Ortalama Min: Minimum Max: Maximum

Tablo 23. Biyolojik Alan ve Almayan Grubun Hastalık Sürelerinin Karşılaştırılması

	Biyolojik Alan Ort±SS	Biyoloji k Alan Min- Max	Biyoloji k Almaya n Ort±SS	Biyoloji k Almaya n Min- Max	p
Şikayetlerin Başlaması (Ay)	98,73±71,01	12-312	67,25±52 ,08	0-192	0,123
Tanı Konma Süresi (Ay)	88,30±73,60	6-311	61,58±47 ,34	0-168	0,219
Tanı Gecikmesi (Ay)	10,4±10,23	1-30	5,65±14, 04	0-60	0,01

B.İ: Biyolojik İlaç SS: Standart sapma Ort: Ortalama Min: Minimum Max: Maximum

5. TARTIŞMA

Erişkin Still hastalığı (ESH) ateş, ateşle birlikte görülen döküntü, artrit ve organ tutulumu ile seyredebilen inflamatuvar romatizmal bir hastalıktır. Patogenezi büyük ölçüde aydınlatılamamış olması ile birlikte, proinflamatuvar sitokinlerden olan IL-1 β , IL-6, IL-18, IL-17 ve TNF'nin ve inflamatuvar sürecin sürdürülmesinde ferritinin temel rolü düşünülmektedir. Şu anda, ESH terapötik stratejisi, proinflamatuvar belirti ve semptomları hedeflemeyi, organ hasarını ve yaşamı tehdit eden komplikasyonları önlemeyi ve tedavinin olumsuz etkilerini en aza indirmeyi amaçlamaktadır. Hastalığa ait ilişkin eldeki veriler , prospektif çift kör randomize çalışmalardan değil, esasen küçük retrospektif vaka serilerinden elde edildiğinden, ESH a dair veriler eksik kalmaktadır. Hem tanı aşamasında hem de tedavi yönetimini optimize etmek için mutlaka daha fazla randomize kontrollü araştırmaya ihtiyaç vardır.

Biz bu çalışma ile ESH'lı hastalara ait yeni bir hasta serisi bildirdik . Klinik ve laboratuvar özelliklerini, tedavi rejimlerini ve 2000-2022 yılları arasındaki uzun bir süreyi hastalık parametreleri açısından değerlendirdik. İlk olarak 2 merkezden, ESH'lı 51 hastadan oluşan geniş bir kohortun klinik ve laboratuvar özelliklerini analiz ettik.

Çalışmamızın, önceki ESH kohortlarında bildirilen ortalama yaş ve cinsiyet dağılımı açısından benzerlik gösterdiğini saptadık.⁶⁶ ESH'lı 51 hastadan oluşan çalışmamızda 37 si kadın 14 ü erkekti. K/E oranını 2.6 olarak hesapladık. 2010 yılında 104 vakayla yapılan bir çalışmada K/E oranı 3 olarak bulundu¹³⁵. Hastalık başlangıç yaşı ortalanca 36,5 (19-58) yıldır. Hastaların ortalama tanı gecikme süreleri 7,2 (0-60) aydır. Fransa'da yapılan bir çalışmada hastalık başlangıç yaşı 36, ortalama tanı gecikme süreleri 4 ay olarak bulundu⁴. Hastalığın tipik bulguları ateş, artaji/artrit, döküntüdür. Ateş 39 hastanın ilk şikayeti idi. Bizim çalışmamızda da hastalarda tipik gün içinde bir defa pik yapan ateş sıklıkla mevcuttu. Hastalarımızın 48 (%94,1) inde ateş mevcuttu. Ateş sıklıkla(%54,1) saat 19:00-01:00 arasında yükselmekteydi. Döküntü hastaların 45 (%88,2) inde bulundu. Döküntü 29 hastada somon 15 hastada kırmızı renkliydi. Döküntünün %50 si kaşıntılı %50 si kaşıntısız; %62,8 i ateşe eşlik edip %37,2 si ateşe eşlik etmiyordu. Ekstremitelerde döküntüsü olan 29, gövdede 13, tüm vücutta 11, yüzde 1 hasta mevcuttu. Hastaların 37 (%72,5) sinde artrit bulundu Hastalarımızın % 81,1 inde artrit simetriktr. Hastalarımızda en sık poliartiküler daha sonra sıklık sırasıyla

oligoartiküler ve monoartiküler artrit bulunmaktadır. Azalan sırayla en sık el bileği ve el küçük eklemleri, diz, ayak küçük eklemleri ve ayak bileği, dirsek, omuz eklemleri tutulmaktadır.

Serimizde, hastaların yaklaşık %86,3'ünde, hastalığın başlangıcından itibaren boğaz ağrısı mevcuttu. Boğaz ağrısı olanların % 86,3 ünün boğazı hiperemikti. Hastalarımızın % 51 inde lenfadenopati gelişti. En sık servikal ve aksiller bölgede daha az olarak inguinal bölgede LAP a rastlandı. Hastalarımızın %92.2 sinde myalji mevcuttur. 4 (%7,8) hastamızda plörit, 2 (%3,9) hastamızda perikardit tespit edildi. Hastalarımızın %43,1 inde hepatomegali , %39,2 sinde hastamızda splenomegali tespit ettik. Bizim çalışmamızla benzer çalışmaları incelediğimizde ateş^{32,66}, döküntü^{34,31}, hepatomegali ^{34,72,128,129} ve splenomegali¹²⁸ diğer çalışmalar ile benzer; artrit benzer çalışmalara göre genelde daha az çünkü benzer çalışmalarda artalji/artrit şeklinde baz alınırken bizde sadece artritli hastalara yer verildi. Ancak 2015 te Tunus'ta yapılan bir çalışmada artrit oranı %72 olarak bulundu¹³⁰.

Bizim çalışma sonuçlarımızda myalji %92 oranında iken diğer çalışmalarda bu oran daha azdır ^{16,31,32,34,66,72} . 2021 de İtalya'da yapılan bir çalışmada myalji oranı %96 , boğaz ağrısı % 92 olarak bulundu.¹³⁶ Bu oran Pouchot ve ark. nın yaptığı çalışmadaki oranla benzer olup bizim çalışmamızdan düşüktür. Myalji ve boğaz ağrısının biz dahil birçok çalışmada senkronize bir şekilde yüksek oranda saptanması bize farenjite bağlı myalji sıklığının artabileceğini düşündürdü^{34,16,32,136}. Myaljinin ESH dışında ek morbiditelere bağlı olması bölgemizde osteomalazi, fibromyalji gibi myalji yapan hastalıkların sıklığına da bağlı olabileceği düşünüldü¹³⁶. Perikardit^{16,31,32,33,34,66,72} ve plörit^{16,32,34} gelişme durumu bizim çalışmada daha azdı (Tablo-24).

Tablo 24. Farklı ESH Kohortlarında Bildirilen Klinik Bulgu Sıklıklarının Kendi Çalışmamızla Karşılaştırılması ^{16,31,32,33,34,66}

	Wouters ⁶⁰	Masson ⁷⁰	Ohta ⁶⁸	Pouchot ⁵⁷	Fautrel ⁷¹	Cağatay ⁸⁹	Bizim çalışmamız
Olgu Sayısı (n)	28	65	90	62	72	84	51
Boğaz ağrısı (%)	68	68	70	92	38	66	86,3
Myalji (%)	75	62	56	84	-	13	92
Ateş (%)	100	94	100	100	85	95	94,1
Artrit (%)	68	69	72	94	-	69	72,5
Artralji (%)	-	100	100	100	64	96	-
Lenfadenopati (%)	54	48	69	74	32	33	51
Döküntü (%)	54	85	87	87	51	60	88,2
Splenomegali (%)	14	22	65	55	32	29	39,2
Plörüt (%)	25	15	12	53	-	10	7,8
Perikardit (%)	25	23	10	37	15	12	3,9

Hastalarımızın laboratuvar sonuçlarında; anemi (n=15 ,%29,4), lökositoz (n=51, %100), nötrofili(n=43,%84,3), trombositoz (n=22 ,%43,1), ESH artışı (n=49,%96,1), CRP artışı (n=50, %98), ferritin artışı (n=50, %98), RF +liği (n=4, %7,8), ANA + liği (n=5,%9,8), Anticcp + liği (n=1, %2), Kc disfonksiyonu (n=29, %56,9), albümin düşüklüğü (n=34, %66,7), globulin yüksekliği (n=13, %25,5) olarak saptadık. Bizim çalışmamızla benzer çalışmaları incelediğimizde anemi benzer çalışmalardan daha az^{34,66,131}, lökositoz benzer çalışmalardan daha fazla^{34,36,66,131,132}; ESH^{36,66}, CRP⁷², RF^{34,36,131}, ferritin¹³¹,ANA^{4,34,36,129} ise benzer oranlarda bulundu.

Tablo 25. Farklı ESH Kohortlarında Bildirilen Laboratuvar Bulgu Sıklıklarının Kendi Çalışmamızla Karşılaştırılması ^{34,36,72,131,132}

Laboratuvar Parametreleri	Zhu12 9 n=77	Pouchot57 n=62	Cagatay8 9 n=84	Pay2 9 n=95	Louthrenoo 130 n=16	Chen96 n=61	Bizim Çalışma n=51
Anemi	38	68	36	-	50	18	29,4
Lökositoz	82	94	82	-	94	80	100
Nötrofili	-	89	56	79	-	59	84,3
Trombositoz	27	62	24	48	-	8	43,1
ESR artışı	90	100	94	-	100	98	96,1
CRP artışı	100	-	-	97	-	100	98
Rf - liği	94	94	-	-	100	93	92,2
ANA negatifliği	93	89	-	-	94	90	90,2
Ferritin yüksekliği	97	-	95	89	-	94	98
Kc disfonksiyonu	62	76	36	64	75	70	56,9
Albümin düşüklüğü	49	82	-	42	50	72	66,7

Hastalarımızın şikayetlerinin başlaması, tanı konmasından günümüze geçen süre ve tanı gecikmesi ay olarak hesaplandı. Hastaların şikayetlerinin başlaması $76,37 \pm 58,91$, tanı konması $68,94 \pm 56,68$, tanı gecikmesi $7,43 \pm 13,18$ aydır. Benzer çalışmalarda tanı gecikmesinin 11 buçuk ay¹³³, $7,32 \pm 18,0$ ay¹³⁴ olduğu bildirilmiş (6 hafta-5 yıl).¹³³ Tanı gecikmesi yıllara göre incelendiğinde 2020 yılından önce tanılar daha geç konulmuş, 2020 den sonra bu süre azalmıştır. Bu da bize ESH ile ilgili farkındalığın artmış olduğunu gösterdi.

Hastalarımızın 49 (%96,1)'una tedavide kortikosteroid (prednizon, prednizolon veya metilprednizolon), 40 (%78,4)' ına Metotrexat ve 15 (%29,4)' ine de biyolojik ajan ilaçlar verilmiştir. Fransa'da yapılan bir çalışmada biyolojik verilme oranı % 26, İtalya'da yapılan bir çalışmada % 23.7 olarak saptanmış^{4,129}. Kadınların

maksimum steroid doz ortalaması 124 mg, maksimumu 750 mg, minimumu 12 mg olarak hesaplandı. Erkeklerin maksimum steroid doz ortalaması 104 mg, maksimumu 500, minimumu 16 mg olarak hesaplandı. Hastalarımızın %96,1'ine, hastalıklarının akut kontrolü için steroidlerle tedavi edildi ve steroidlerin başlangıç dozu klinik durumlarına bağlıydı. Birden fazla kez nüks eden ve steroid dozlarını azaltmakta güçlük çeken hastalarda daha sonra DMARD ve/veya biyolojik ilaçlarla tedaviye geçildi. Kadınların maksimum metotrexat doz ortalaması 14,7 mg, maksimumu 20 mg, minimumu 10 mg olarak hesaplandı. Erkeklerin maksimum metotrexat doz ortalaması 14,2 mg, maksimumu 20 mg, minimumu 7,5 mg olarak hesaplandı. Biyolojik tedavi alan hastaların dağılımı Tablo-25. te gösterilmiştir. Biyolojik ajan kullanımında hastaların 14 (%93) ü tocilizumab, 6 (%40) sı IL 1 reseptör antagonisiti, 5 (%33,3) i de anti-TNF- α blokörünü hastalığının bir döneminde kullandı. Diğer çalışmalarda hastalara sıklıkla anti-TNF- α blokörü, IL 1 reseptör antagonisiti ilaçlarla tedaviye başlanmıştır¹²⁹. Biyolojik ajan kullanan hastalarımızın çoğunun tocilizumab kullanması klinik tecrübeye , biyolojik ajan başlanan hastalardaki yüksek artrit oranına bağlandı.

Tablo 14. Biyolojik Tedavinin Dağılımı

Biyolojik Tedavi	Biyolojik Tedavi Alan Hasta Sayısı
Tocilizumab	14
Canakinumab	4
Anakinra	2
İnfliximab	2
Golimumab	1
Sertolizumab	1
Adalimumab	1

ESH tanısı alan 51 hastadan 4 (%7,8) ünde komplikasyon gelişti. 1 inde makrofaj aktivasyon sendromu, 1 inde prednol kullanımına bağlı avasküler nekroz, 1 inde prednol kullanımına bağlı cilt tüberkülozu, 1 inde makrofaj aktivasyon sendromu ve derin ven trombozu gelişti. Komplikasyon gelişen 4 hasta da kadındı. Makrofaj

aktivasyon sendromu gelişen ilk hasta 37 yaşında kadındı. Hastaya makrofaj aktivasyon sendromu tanısı konulunca 1000 mg metilprednizolon, tocilizumab başlanmış. Metilprednizolon dozu daha sonra tedrici olarak azaltılıp a düşürülmüş. Klinik durumda düzelme sağlanmış. . Komplikasyon gelişen ikinci hasta 33 yaşında kadındı. Hastada MAS ve DVT gelişmiş. Bu hastaya pulse metilprednizolon tedavisi verilmiş tanı sonrası biyolojik ajana geçilmemiştir. Klinik ve laboratuvar değerleri düzelen hasta MTX 20 mg ile taburcu edilmiş. Komplikasyon gelişen 3. Hasta 30 yaşında kadındı. Hastaya ESH tanısı konulduğunda 250 mg metilprednizolon başlanmış. Hastada steroid kullanımına bağlı AVN gelişmiş. Bu hastada biyolojik ilaçlara yanıtızlık nedeniyle etanercept, canakinumab, sertolizumab, adalimumab, golimumab başlanmış. Komplikasyon gelişen son hasta 36 yaşında kadındı. ESH tanısı konulduğunda 500 mg metilprednizolon başlanmış. Ellerinde sivilce benzeri şikayeti başlayan hastanın hayvancılık ve steroid kullanımı öyküsü olması nedeniyle deri tbc yönünden şüphe edildi. Quantiferon ve PPD çalışıldı. Göğüs hastalıkları konsültasyonu istendi. Hastanın PPD si 22 mm geldi quantiferon + ti. Klinik ve laboratuvar bulguların uyumuyla hasta TBC verrucosa cutis tanısı aldı.

Gerekli hastalarda biyolojik ajanın gecikmeden başlanması komplikasyon oranının düşük olmasını sağlamıştır. İki hastamızda prednol kullanımına bağlı komplikasyon gelişmiştir. Bu sonuç steroidlerin mümkün olan en düşük dozda ve en kısa sürede verilmesi gerektiğini göstermiştir.

Hastalarımızı kendi arasında cinsiyet ve biyolojik ajan alıp almamalarına göre 2 gruba ayırarak karşılaştırdık.

Klinik özellikler açısından kadın ve erkek grubu arasında döküntü açısından anlamlı fark tespit edildi ($p=0,04$). Döküntü erkeklere oranla kadınlarda daha sık görüldü.

Laboratuvar sonuçları açısından kadın ve erkek grubu arasında RF pozitifliği ve anemi açısından anlamlı fark tespit edildi. RF pozitifliği için tespit edilen p değeri **0,058**, anemi için tespit edilen p değeri **0,041** olarak bulundu. Rf + liği erkeklerde daha sık bulunurken anemi kadınlarda daha sık olarak bulundu. Anemi toplumda genel olarak kadınlarda daha sık rastlandığından çıkan sonuç toplum geneliyle benzerdir.

Klinik özellikler açısından biyolojik ajan alan ve almayan hastalarda döküntünün kaşıntılı olması açısından anlamlı fark tespit edildi. **p=0,045** olarak hesaplandı. Bu iki grup açısından komplikasyon gelişmesi açısından tespit edilen **p=0,071** olarak hesaplandı. Bu durum bize biyolojik ajan hastalarda kliniğin daha ağır ve komplikasyon gelişmeye daha yatkın olduğunu göstermiştir.

Laboratuvar sonuçları açısından biyolojik ajan alan ve almayan hastalar arasında maksimum ferritin açısından anlamlılık sınırına yakın (**p=0,067**) düşüklük tespit edildi. Biyolojik tedavi başlanan hastalarda daha etkin bir tedavi ile ferritin düşmesinin sağlandığı ve henüz çok yükselmemişken kontrol altına alındığını düşünüyoruz.

Tedavi özellikleri açısından kadın ve erkek grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Oysa biyolojik tedavi alan ve almayan hastalar arasında tanı gecikmesi açısından anlamlı fark tespit edildi (**p=0,01**). Biyolojik ilaç kullananlarda tanı gecikmesi almayanlara göre daha fazlaydı. Bunun tanı gecikmesinin hastalığı daha aktif hale getirip biyolojik ajanlara olan gereksinimi arttırmasına bağlıyoruz.

5.1.KISITLILIKLAR

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Çalışmanın dizaynı gereği retrospektif, hasta takibinin olmadığı bir çalışma dizaynındaydı. Çalışmamız retrospektif olduğu için verilerine tam ulaşamayan hastalar çalışmaya dahil edilmediği için hasta sayısı nispeten kısıtlıdır. Daha geniş katılımın olduğu prospektif çalışmalar ile ESH hastalarında demografik, klinik , laboratuvar ve tedavi özellikleri daha iyi değerlendirilebilir. Bu şekilde Erişkin Still Hastalığının patogenezinin daha fazla katkı sağlanabilir. Çalışmanın sonuçlarının doğrulanması için progresif dizaynda yapılacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç olarak unutulmaması gereken nokta, uzamış ve nedeni açıklanamayan ateş ile birlikte kas-iskelet sistemi semptomları ve cilt döküntüsü olan hastalarda ayırıcı tanıda ESH'nin bulunması gerektiğidir. Hastalığın doğru zamanda teşhis ve tedavisi edilmesiyle hastalığa bağlı komplikasyonlar önlenabilir. Başlangıç ve idame tedavide en çok kullanılan ilaçlar kortikosteroid ve metotreksattır. Biyolojik ajanların ESH tedavisinde kullanımı giderek artmaktadır ve yeni geliştirilen tedavi yöntemleri gelecekte umut vadetmektedir. Hastalara gerektiği zaman erken biyolojik ajanların verilmesi hastalığın alevlenmelerini ve gelişebilecek komplikasyonları azaltır. Çalışmamızın sonuçlarının daha geniş çaplı çalışmalar ile doğrulanmasına ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Sève P. Adult-onset Still's disease. *Autoimmun Rev.* 2014 Jul;13(7):708-22. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.058. Epub 2014 Mar 19. PMID: 24657513.
2. Narváez J. Adult onset Still's Disease. *Med Clin (Barc).* 2018 May 11;150(9):348-353. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2017.10.035. Epub 2017 Dec 11. PMID: 29241877.
3. Bagnari V, Colina M, Ciancio G et al. Adult-onset Still's disease. *Rheumatol Int.* 2010 May;30(7):855-62. doi: 10.1007/s00296-009-1291-y. Epub 2009 Dec 18. PMID: 20020138.
4. Gerfaud-Valentin M, Maucourt-Boulch D, Hot A et al. Adult-onset still disease: manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients. *Medicine (Baltimore).* 2014 Mar;93(2):91-99. doi: 10.1097/MD.0000000000000021. PMID: 24646465; PMCID: PMC4616309.
5. Magadur-Joly G, Billaud E, Barrier JH et al . Epidemiology of adult Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France. *Ann Rheum Dis.* 1995 Jul;54(7):587-90. doi: 10.1136/ard.54.7.587. PMID: 7668903; PMCID: PMC1009940.
6. Ichiki H, Shishido M, Nishiyama S. [Two cases of adult onset of Still's disease in the elderly]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi.* 1992 Dec;29(12):960-4. Japanese. doi: 10.3143/geriatrics.29.960. PMID: 1494250
7. Wouters JM, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Adult onset Still's disease in the elderly: a report of two cases. *J Rheumatol.* 1985 Aug;12(4):791-3. PMID: 4057203.
8. Asanuma YF, Mimura T, Tsuboi H et al. Nationwide epidemiological survey of 169 patients with adult Still's disease in Japan. *Mod Rheumatol.* 2015 May;25(3):393-400. doi: 10.3109/14397595.2014.974881. Epub 2014 Nov 10. PMID: 25382730.
9. Sakata N, Shimizu S, Hirano F et al. Epidemiological study of adult-onset Still's disease using a Japanese administrative database. *Rheumatol Int.* 2016

Oct;36(10):1399-405. doi: 10.1007/s00296-016-3546-8. Epub 2016 Aug 9. PMID: 27502500.

10. Maruyama A, Kokuzawa A, Yamauchi Y et al. Clinical features of elderly-onset Adult-onset Still's disease. *Mod Rheumatol*. 2021 Jul;31(4):862-868. doi: 10.1080/14397595.2020.1829340. Epub 2020 Oct 13. PMID: 32990106.

11. Efthimiou P, Kontzias A, Hur P et al. Adult-onset Still's disease in focus: Clinical manifestations, diagnosis, treatment, and unmet needs in the era of targeted therapies. *Semin Arthritis Rheum*. 2021 Aug;51(4):858-874. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.06.004. Epub 2021 Jun 13. PMID: 34175791.

12. Wakai K, Ohta A, Tamakoshi A et al. Estimated prevalence and incidence of adult Still's disease: findings by a nationwide epidemiological survey in Japan. *J Epidemiol*. 1997 Dec;7(4):221-5. doi: 10.2188/jea.7.221. PMID: 9465547.

Y13. Evensen KJ, Nossent HC. Epidemiology and outcome of adult-onset Still's disease in Northern Norway. *Scand J Rheumatol*. 2006 Jan-Feb;35(1):48-51. doi: 10.1080/03009740510026616. PMID: 16467042.

14. Balci MA, Pamuk ÖN, Pamuk GE et al. Epidemiology and outcome of adult-onset Still's disease in Northwestern Thrace region in Turkey. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Nov-Dec;33(6):818-23. Epub 2015 Aug 31. PMID: 26320744.

15. Sampalis JS, Medsger TA Jr, Fries JF et al. Risk factors for adult Still's disease. *J Rheumatol*. 1996 Dec;23(12):2049-54. PMID: 8970040.

16. Wouters JM, van de Putte LB. Adult-onset Still's disease; clinical and laboratory features, treatment and progress of 45 cases. *Q J Med*. 1986 Nov;61(235):1055-65. PMID: 3659248.

17. Terkeltaub R, Esdaile JM, Décary F et al. HLA-Bw35 and prognosis in adult Still's disease. *Arthritis Rheum*. 1981 Dec;24(12):1469-72. doi: 10.1002/art.1780241203. PMID: 6976785.

18. Wouters JM, Reekers P, van de Putte LB. Adult-onset Still's disease. Disease course and HLA associations. *Arthritis Rheum.* 1986 Mar;29(3):415-8. doi: 10.1002/art.1780290316. PMID: 3457570.
19. Fujii T, Nojima T, Yasuoka H et al. Cytokine and immunogenetic profiles in Japanese patients with adult Still's disease. Association with chronic articular disease. *Rheumatology (Oxford).* 2001 Dec;40(12):1398-404. doi: 10.1093/rheumatology/40.12.1398. PMID: 11752512.
- 20 . Kadavath S, Efthimiou P. Adult-onset Still's disease-pathogenesis, clinical manifestations, and new treatment options. *Ann Med.* 2015 Feb;47(1):6-14. doi: 10.3109/07853890.2014.971052. Epub 2015 Jan 22. PMID: 25613167.
- 21 . Correll CK, Binstadt BA. Advances in the pathogenesis and treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Res.* 2014 Jan;75(1-2):176-83. doi: 10.1038/pr.2013.187. Epub 2013 Nov 8. PMID: 24213625.
22. Fautrel B. Adult-onset Still disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008 Oct;22(5):773-92. doi: 10.1016/j.berh.2008.08.006. PMID: 19028363.
- 23 . Feist E, Mitrovic S, Fautrel B. Mechanisms, biomarkers and targets for adult-onset Still's disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2018 Oct;14(10):603-618. doi: 10.1038/s41584-018-0081-x. PMID: 30218025; PMCID: PMC7097309.
24. Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Martinon F et al. Pathogenesis of adult-onset Still's disease: new insights from the juvenile counterpart. *Immunol Res.* 2015 Feb;61(1-2):53-62. doi: 10.1007/s12026-014-8561-9. PMID: 25388963.
- 25 . Wittkowski H, Frosch M, Wulffraat N et al. S100A12 is a novel molecular marker differentiating systemic-onset juvenile idiopathic arthritis from other causes of fever of unknown origin. *Arthritis Rheum.* 2008 Dec;58(12):3924-31. doi: 10.1002/art.24137. PMID: 19035478; PMCID: PMC2680303.
- 26 . Foell D, Roth J. Proinflammatory S100 proteins in arthritis and autoimmune disease. *Arthritis Rheum.* 2004 Dec;50(12):3762-71. doi: 10.1002/art.20631. PMID: 15593206.

- 27 . Foell D, Wittkowski H, Hammerschmidt I. Monitoring neutrophil activation in juvenile rheumatoid arthritis by S100A12 serum concentrations. *Arthritis Rheum.* 2004 Apr;50(4):1286-95. doi: 10.1002/art.20125. PMID: 15077313.
28. Colafrancesco S, Priori R, Valesini G et al. Response to Interleukin-1 Inhibitors in 140 Italian Patients with Adult-Onset Still's Disease: A Multicentre Retrospective Observational Study. *Front Pharmacol.* 2017 Jun 13;8:369. doi: 10.3389/fphar.2017.00369. PMID: 28659802; PMCID: PMC5469286.
29. Andr  s E, Kurtz JE, Perrin AE et al. Retrospective monocentric study of 17 patients with adult Still's disease, with special focus on liver abnormalities. *Hepatogastroenterology.* 2003 Jan-Feb;50(49):192-5. PMID: 12630021.
30. Larson EB. Adult Still's disease--recognition of a clinical syndrome and recent experience. *West J Med.* 1985 May;142(5):665-71. PMID: 4013282; PMCID: PMC1306135.
31. Ohta A, Yamaguchi M, Tsunematsu T et al. Adult Still's disease: a multicenter survey of Japanese patients. *J Rheumatol.* 1990 Aug;17(8):1058-63. PMID: 2213780.
32. Masson C, Le Lo  t X, Liot   F et al. Adult Still's disease: part I. Manifestations and complications in sixty-five cases in France. *Rev Rhum Engl Ed.* 1995 Dec;62(11):748-57. PMID: 8869216.
33. Fautrel B, Zing E, Golmard JL et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease. *Medicine (Baltimore).* 2002 May;81(3):194-200. doi: 10.1097/00005792-200205000-00003. PMID: 11997716.
34. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore).* 1991 Mar;70(2):118-36. PMID: 2005777.
35. Iliou C, Papagoras C, Tsifetaki N et al. Adult-onset Still's disease: clinical, serological and therapeutic considerations. *Clin Exp Rheumatol.* 2013 Jan-Feb;31(1):47-52. Epub 2012 Sep 25. PMID: 23010097.

36. Chen PD, Yu SL, Chen S et al. Retrospective study of 61 patients with adult-onset Still's disease admitted with fever of unknown origin in China. *Clin Rheumatol*. 2012 Jan;31(1):175-81. doi: 10.1007/s10067-011-1798-y. Epub 2011 Jul 20. PMID: 21773715.
37. Crispín JC, Martínez-Baños D, Alcocer-Varela J. Adult-onset Still disease as the cause of fever of unknown origin. *Medicine (Baltimore)*. 2005 Nov;84(6):331-337. doi: 10.1097/01.md.0000188009.47085.76. PMID: 16267408.
38. Zenone T. Fever of unknown origin in adults: evaluation of 144 cases in a non-university hospital. *Scand J Infect Dis*. 2006;38(8):632-8. doi: 10.1080/00365540600606564. PMID: 16857607.
39. Calabro JJ, Marchesano JM. Fever associated with juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 1967 Jan 5;276(1):11-8. doi: 10.1056/NEJM196701052760102. PMID: 6015551.
40. Manger B. Der adulte Morbus Still [Adult onset Still's disease]. *Z Rheumatol*. 2008 Sep;67(5):415-22; quiz 423. German. doi: 10.1007/s00393-008-0325-2. PMID: 18696089.
41. Narváez García FJ, Pascual M, López de Recalde M et al. Adult-onset Still's disease with atypical cutaneous manifestations. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Mar;96(11):e6318. doi: 10.1097/MD.00000000000006318. PMID: 28296747; PMCID: PMC5369902.
42. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*. 2006 May;65(5):564-72. doi: 10.1136/ard.2005.042143. Epub 2005 Oct 11. PMID: 16219707; PMCID: PMC1798146.
43. Cush JJ. Adult-onset Still's disease. *Bull Rheum Dis*. 2000;49(6):1-4. PMID: 11100625
44. Liu Z, Lv X, Tang G. Clinical features and prognosis of adult-onset Still's disease: 75 cases from China. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Sep 15;8(9):16634-9. PMID: 26629195; PMCID: PMC4659083.

45. Riera E, Olivé A, Narváez J et al. Adult onset Still's disease: review of 41 cases. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 Mar-Apr;29(2):331-6. Epub 2011 Apr 19. PMID: 21385548.
46. Zeng T, Zou YQ, Wu MF et al. Clinical features and prognosis of adult-onset still's disease: 61 cases from China. *J Rheumatol*. 2009 May;36(5):1026-31. doi: 10.3899/jrheum.080365. Epub 2009 Feb 27. PMID: 19273456.
47. Chen DY, Lan JL, Hsieh TY et al. Clinical manifestations, disease course, and complications of adult-onset Still's disease in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2004 Nov;103(11):844-52. PMID: 15549152.
48. Bywaters EG. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis*. 1971 Mar;30(2):121-33. doi: 10.1136/ard.30.2.121. PMID: 5315135; PMCID: PMC1005739.
49. Elkon KB, Hughes GR, Bywaters EG et al. Adult-onset Still's disease. Twenty-year followup and further studies of patients with active disease. *Arthritis Rheum*. 1982 Jun;25(6):647-54. doi: 10.1002/art.1780250607. PMID: 7092964.
- 50 . Harth M, Thompson JM, Ralph ED. Adult-onset Still's disease. *Can Med Assoc J*. 1979 Jun 23;120(12):1507-10. PMID: 455206; PMCID: PMC1704196.10.
51. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med*. 2006 Aug;3(8):e297. doi: 10.1371/journal.pmed.0030297. PMID: 16942393; PMCID: PMC1564298.
52. Agha-Abbaslou M, Bensaci AM, Dike O et al. Adult-Onset Still's Disease: Still a Serious Health Problem (a Case Report and Literature Review). *Am J Case Rep*. 2017 Feb 3;18:119-124. doi: 10.12659/ajcr.901846. PMID: 28154368; PMCID: PMC5302814.
53. Nguyen KH, Weisman MH. Severe sore throat as a presenting symptom of adult onset Still's disease: a case series and review of the literature. *J Rheumatol*. 1997 Mar;24(3):592-7. PMID: 9058672.

54. Cheema GS, Quismorio FP Jr. Pulmonary involvement in adult-onset Still's disease. *Curr Opin Pulm Med*. 1999 Sep;5(5):305-9. doi: 10.1097/00063198-199909000-00007. PMID: 10461535.
55. Sato H, Yokoe I, Nishio S et al. A case of adult onset Still's disease complicated with cryptogenic organizing pneumonia. *Intern Med*. 2011;50(3):247-51. doi: 10.2169/internalmedicine.50.4180. Epub 2011 Feb 1. PMID: 21297329.
56. Ghosal A, Pal RB, Das SK et al. An Unusual Presentation of Adult Onset Still's Disease. *Med J Malaysia*. 2012 Oct;67(5):532-3. PMID: 23770876.
57. Corbett AJ, Zizic TM, Stevens MB. Adult-onset Still's disease with an associated severe restrictive pulmonary defect: a case report. *Ann Rheum Dis*. 1983 Aug;42(4):452-54. doi: 10.1136/ard.42.4.452. PMID: 6882042; PMCID: PMC1001262.
58. Campos M, Schiopu E. Pulmonary Arterial Hypertension in Adult-Onset Still's Disease: Rapid Response to Anakinra. *Case Rep Rheumatol*. 2012;2012:537613. doi: 10.1155/2012/537613. Epub 2012 Aug 29. PMID: 22973530; PMCID: PMC3437612.
- 59 . Samuels AJ, Berney SN, Tourtellotte CD et al. Coexistence of adult onset Still's disease and polymyositis with rhabdomyolysis successfully treated with methotrexate and corticosteroids. *J Rheumatol*. 1989 May;16(5):685-7. PMID: 2666659.
- 60 . Moreno-Alvarez MJ, Citera G, Maldonado-Cocco JA, Taratuto AL. Adult Still's disease and inflammatory myositis. *Clin Exp Rheumatol*. 1993 Nov-Dec;11(6):659-61. PMID: 8299261.
61. Mubashir E, Ahmed MM, Hayat S et al. Pulmonary hypertension in a patient with adult-onset Stills disease. *Clin Rheumatol*. 2007 Aug;26(8):1359-61. doi: 10.1007/s10067-006-0382-3. Epub 2006 Jul 27. PMID: 16871352.
62. Akritidis N, Giannakakis Y, Sakkas L. Very high serum ferritin levels in adult-onset Still's disease. *Br J Rheumatol*. 1997 May;36(5):608-9. doi: 10.1093/rheumatology/36.5.608. PMID: 9189070.

63. Van Reeth C, Le Moel G, Lasne Y, Revenant MC, Agneray J, Kahn MF, Bourgeois P. Serum ferritin and isoferritins are tools for diagnosis of active adult Still's disease. *J Rheumatol*. 1994 May;21(5):890-5. PMID: 8064731.
64. Khobragade AK, Chogle AR, Ram RP et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in a case of adult onset Still's disease with concurrent thrombotic thrombocytopenic purpura: response to high dose immunoglobulin infusions. *J Assoc Physicians India*. 2012 Nov;60:59-62. PMID: 23767207.
65. Denault A, Dimopoulos MA, Fitzcharles MA. Meningoencephalitis and peripheral neuropathy complicating adult Still's disease. *J Rheumatol*. 1990 May;17(5):698-700. PMID: 2162962.
66. Cagatay Y, Gul A, Cagatay A et al. Adult-onset Still's disease. *Int J Clin Pract*. 2009 Jul;63(7):1050-5. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01393.x. Epub 2007 May 18. PMID: 17511792.
67. Akritidis N, Sakkas LI. Adult onset Still's disease. 16 cases. *Presse Med*. 1995 Sep 16;24(26):1207-8. PMID: 7567848.
68. Bambery P, Thomas RJ, Malhotra HS et al. Adult onset Still's disease: clinical experience with 18 patients over 15 years in northern India. *Ann Rheum Dis*. 1992 Apr;51(4):529-32. doi: 10.1136/ard.51.4.529. PMID: 1586255; PMCID: PMC1004707.
69. Kim YJ, Koo BS, Kim YG et al. Clinical features and prognosis in 82 patients with adult-onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Jan-Feb;32(1):28-33. Epub 2013 Sep 18. PMID: 24050706.
70. Mandl LA (author), O'Dell JR (section editor), Romain PL (deputyeditor). Treatment of adult Still's disease. UpToDate 21 Temmuz 2022. https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-adult-stills-disease?search=treatment%20of%20adult%20Still%27s&source=search_result&selectedTitle=1~37&usage_type=default&display_rank=1

71. Nagashima T, Iwamoto M, Matsumoto K et al. Interleukin-18 in adult-onset Still's disease: treatment target or disease activity indicator? *Intern Med.* 2012;51(4):449; author reply 451. doi: 10.2169/internalmedicine.51.6678. Epub 2012 Feb 15. PMID: 22333388.
72. Pay S, Türkçapar N, Kalyoncu M et al. A multicenter study of patients with adult-onset Still's disease compared with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2006 Sep;25(5):639-44. doi: 10.1007/s10067-005-0138-5. Epub 2005 Dec 20. PMID: 16365690.
73. Franchini S, Dagna L, Salvo F et al. Efficacy of traditional and biologic agents in different clinical phenotypes of adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum.* 2010 Aug;62(8):2530-5. doi: 10.1002/art.27532. PMID: 20506370.
74. Fautrel B, Borget C, Rozenberg S et al. Corticosteroid sparing effect of low dose methotrexate treatment in adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1999 Feb;26(2):373-8. PMID: 9972972.
75. Yoo DH. Treatment of adult-onset still's disease: up to date. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017 Sep;13(9):849-866. doi: 10.1080/1744666X.2017.1332994. Epub 2017 Jun 5. PMID: 28540751.
76. Akritidis N, Giannakakis I, Giouglis T. Ferritin levels and response to treatment in patients with Adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1996 Jan;23(1):201-2. PMID: 8838544.
77. Zhou S, Qiao J, Bai J et al. Biological therapy of traditional therapy-resistant adult-onset Still's disease: an evidence-based review. *Ther Clin Risk Manag.* 2018 Jan 24;14:167-171. doi: 10.2147/TCRM.S155488. PMID: 29416343; PMCID: PMC5790106.
78. Chi H, Liu D, Sun YQ. et al. Interleukin-37 is increased in adult-onset Still's disease and associated with disease activity. *Arthritis Res Ther.* 2018 Mar 22;20(1):54. doi: 10.1186/s13075-018-1555-6. PMID: 29566725; PMCID: PMC5863797.

79. Girard C, Rech J, Brown M *et al.* Elevated serum levels of free interleukin-18 in adult-onset Still's disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Dec;55(12):2237-2247. doi: 10.1093/rheumatology/kew300. Epub 2016 Sep 10. PMID: 27616144.
80. Jung KH, Kim JJ, Lee JS *et al.* Interleukin-18 as an efficient marker for remission and follow-up in patients with inactive adult-onset Still's disease. *Scand J Rheumatol*. 2014;43(2):162-9. doi: 10.3109/03009742.2013.824023. Epub 2013 Oct 18. PMID: 24134323.
81. Guo Q, Zha X, Li C *et al.* Serum calprotectin--a promising diagnostic marker for adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol*. 2016 Jan;35(1):73-9. doi: 10.1007/s10067-015-3108-6. Epub 2015 Nov 7. PMID: 26547221; PMCID: PMC4710651.
82. Ha YJ, Kang EJ, Lee SW *et al.* Serum leucine-rich α 2-glycoprotein is a useful biomarker for monitoring disease activity in patients with adult-onset Still's disease. *Scand J Rheumatol*. 2015;44(5):399-403. doi: 10.3109/03009742.2015.1016103. Epub 2015 Jun 16. PMID: 26079682.
83. Kádár J, Petrovicz E. Adult-onset Still's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004 Oct;18(5):663-76. doi: 10.1016/j.berh.2004.05.004. PMID: 15454125.
84. Govoni M, Bortoluzzi A, Rossi D *et al.* How I treat patients with adult onset Still's disease in clinical practice. *Autoimmun Rev*. 2017 Oct;16(10):1016-1023. doi: 10.1016/j.autrev.2017.07.017. Epub 2017 Aug 1. PMID: 28778712.
85. Björkengren AG, Pathria MN, Sartoris DJ *et al.* Carpal alterations in adult-onset Still disease, juvenile chronic arthritis, and adult-onset rheumatoid arthritis: comparative study. *Radiology*. 1987 Nov;165(2):545-8. doi: 10.1148/radiology.165.2.3659381. PMID: 3659381.
86. Medsger TA Jr, Christy WC. Carpal arthritis with ankylosis in late onset Still's disease. *Arthritis Rheum*. 1976 Mar-Apr;19(2):232-42. doi: 10.1002/art.1780190216. PMID: 1259802.

87. Petryna O, Cush JJ, Efthimiou P. IL-1 Trap rilonacept in refractory adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*. 2012 Dec;71(12):2056-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201409. Epub 2012 Jun 7. PMID: 22679302.
88. Cush JJ, Medsger TA Jr, Christy WC et al. Adult-onset Still's disease. Clinical course and outcome. *Arthritis Rheum*. 1987 Feb;30(2):186-94. doi: 10.1002/art.1780300209. PMID: 3827959.
89. Reginato AJ, Schumacher HR Jr, Baker DG et al. Adult onset Still's disease: experience in 23 patients and literature review with emphasis on organ failure. *Semin Arthritis Rheum*. 1987 Aug;17(1):39-57. doi: 10.1016/0049-0172(87)90015-1. PMID: 3306931.
90. C, Le Loët X, Lioté F, Renou P, Dubost JJ, Boissier MC, Brithmer L, Brégeon C, Audran M. Adult Still's disease. Part II. Management, outcome, and prognostic factors. *Rev Rhum Engl Ed*. 1995 Dec;62(11):758-65. PMID: 8869217.
91. Cavagna L, Caporali R, Epis O et al. Infliximab in the treatment of adult Still's disease refractory to conventional therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2001 May-Jun;19(3):329-32. PMID: 11407090.
92. Kraetsch HG, Antoni C, Kalden JR et al. B. Successful treatment of a small cohort of patients with adult onset of Still's disease with infliximab: first experiences. *Ann Rheum Dis*. 2001 Nov;60 Suppl 3(Suppl 3):iii55-7. doi: 10.1136/ard.60.90003.iii55. PMID: 11890655; PMCID: PMC1766667.
93. Kokkinos A, Iliopoulos A, Greka P et al. Successful treatment of refractory adult-onset Still's disease with infliximab. A prospective, non-comparative series of four patients. *Clin Rheumatol*. 2004 Feb;23(1):45-9. doi: 10.1007/s10067-003-0775-5. Epub 2003 Nov 15. PMID: 14749983.
94. Aikawa NE, Ribeiro AC, Saad CG et al. Is anti-TNF switching in refractory Still's disease safe and effective? *Clin Rheumatol*. 2011 Aug;30(8):1129-34. doi: 10.1007/s10067-011-1735-0. Epub 2011 Apr 5. PMID: 21465126.

95. Tomaras S, Goetzke CC, Kallinich T et al. Adult-Onset Still's Disease: Clinical Aspects and Therapeutic Approach. *J Clin Med*. 2021 Feb 12;10(4):733. doi: 10.3390/jcm10040733. PMID: 33673234; PMCID: PMC7918550.
96. Pascual V, Allantaz F, Arce E et al. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med*. 2005 May 2;201(9):1479-86. doi: 10.1084/jem.20050473. Epub 2005 Apr 25. PMID: 15851489; PMCID: PMC2213182.
97. Kalliolias GD, Georgiou PE, Antonopoulos IA et al. Anakinra treatment in patients with adult-onset Still's disease is fast, effective, safe and steroid sparing: experience from an uncontrolled trial. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jun;66(6):842-3. doi: 10.1136/ard.2006.066381. PMID: 17513574; PMCID: PMC1954650.
98. Kötter I, Wacker A, Koch S et al. Anakinra in patients with treatment-resistant adult-onset Still's disease: four case reports with serial cytokine measurements and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2007 Dec;37(3):189-97. doi: 10.1016/j.semarthrit.2007.04.002. Epub 2007 Jun 20. PMID: 17583775.
99. Fitzgerald AA, Leclercq SA, Yan A. et al. Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum*. 2005 Jun;52(6):1794-803. doi: 10.1002/art.21061. PMID: 15934079.
100. Naumann L, Feist E, Natusch A et al. IL1-receptor antagonist anakinra provides long-lasting efficacy in the treatment of refractory adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb;69(2):466-7. doi: 10.1136/ard.2009.108068. PMID: 20107032.
101. Lequerré T, Quartier P, Rosellini D et al. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis*. 2008 Mar;67(3):302-8. doi: 10.1136/ard.2007.076034. Epub 2007 Oct 18. PMID: 17947302.
102. Giampietro C, Ridene M, Lequerre T et al. Anakinra in adult-onset Still's disease: long-term treatment in patients resistant to conventional therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 May;65(5):822-6. doi: 10.1002/acr.21901. PMID: 23225779.

103. Nigrovic PA, Mannion M, Prince FH et al. Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. *Arthritis Rheum*. 2011 Feb;63(2):545-55. doi: 10.1002/art.30128. PMID: 21280009.
104. Kontzias A, Efthimiou P. The use of Canakinumab, a novel IL-1 β long-acting inhibitor, in refractory adult-onset Still's disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2012 Oct;42(2):201-5. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.03.004. Epub 2012 Apr 17. PMID: 22512815.
105. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012 Dec 20;367(25):2396-406. doi: 10.1056/NEJMoa1205099. PMID: 23252526.
106. Vitale A, Berlengiero V, Sota J et al. Real-Life Data on the Efficacy of Canakinumab in Patients with Adult-Onset Still's Disease. *Mediators Inflamm*. 2020 Oct 15;2020:8054961. doi: 10.1155/2020/8054961. PMID: 33122969; PMCID: PMC7584965.
107. Junge G, Mason J, Feist E. Adult onset Still's disease-The evidence that anti-interleukin-1 treatment is effective and well-tolerated (a comprehensive literature review). *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Oct;47(2):295-302. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.06.006. Epub 2017 Jun 23. PMID: 28757235.
108. R. Goldbach-Mansky, C. Snyder, T. Pham *et al.* Differential response to the long acting IL-1 inhibitor IL-1 trap in 2 patients with Adult Onset Still's Disease (AOSD) *Ann Rheum Dis*, 65 (2006), p. 262.
109. C. Henderson, M. Wilson, T.-H. Pham *et al.* Safety and efficacy of IL-1 trap in resistant adult onset Still's disease: 24 month follow-up of open label treatment and biomarkers of response *Arthritis Rheum*, 62 (2010), p. 1831, [10.1002/art.29596](https://doi.org/10.1002/art.29596)
110. Chen DY, Lan JL, Lin FJ et al. Proinflammatory cytokine profiles in sera and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease. *J Rheumatol*. 2004 Nov;31(11):2189-98. PMID: 15517632.

111. Hoshino T, Ohta A, Yang D et al. Elevated serum interleukin 6, interferon-gamma, and tumor necrosis factor-alpha levels in patients with adult Still's disease. *J Rheumatol*. 1998 Feb;25(2):396-8. PMID: 9489848.
112. Akkara Veetil BM, Yee AH, Warrington KJ et al. Aseptic meningitis in adult onset Still's disease. *Rheumatol Int*. 2012 Dec;32(12):4031-4. doi: 10.1007/s00296-010-1529-8. Epub 2010 May 22. PMID: 20495923.
113. Nakahara H, Mima T, Yoshio-Hoshino N et al. A case report of a patient with refractory adult-onset Still's disease who was successfully treated with tocilizumab over 6 years. *Mod Rheumatol*. 2009;19(1):69-72. doi: 10.1007/s10165-008-0116-2. Epub 2008 Sep 2. PMID: 18762861.
114. Sumida K, Ubara Y, Hoshino J et al. Etanercept-refractory adult-onset Still's disease with thrombotic thrombocytopenic purpura successfully treated with tocilizumab. *Clin Rheumatol*. 2010 Oct;29(10):1191-4. doi: 10.1007/s10067-010-1418-2. Epub 2010 Mar 12. PMID: 20225049.
115. Perdan-Pirkmajer K, Praprotnik S, Tomšič M. A case of refractory adult-onset Still's disease successfully controlled with tocilizumab and a review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2010 Dec;29(12):1465-7. doi: 10.1007/s10067-010-1553-9. Epub 2010 Aug 24. PMID: 20734215.
116. Sakai R, Nagasawa H, Nishi E et al. Successful treatment of adult-onset Still's disease with tocilizumab monotherapy: two case reports and literature review. *Clin Rheumatol*. 2012 Mar;31(3):569-74. doi: 10.1007/s10067-011-1917-9. Epub 2012 Jan 4. PMID: 22215118.
117. Kobayashi M, Takahashi Y, Yamashita H, Kaneko H, Mimori A. Benefit and a possible risk of tocilizumab therapy for adult-onset Still's disease accompanied by macrophage-activation syndrome. *Mod Rheumatol*. 2011 Feb;21(1):92-6. doi: 10.1007/s10165-010-0348-9. Epub 2010 Aug 26. PMID: 20737186.
118. Thonhofer R, Hiller M, Just H et al. Treatment of refractory adult-onset Still's disease with tocilizumab: report of two cases and review of the literature. *Rheumatol*

Int. 2011 Dec;31(12):1653-6. doi: 10.1007/s00296-010-1631-y. Epub 2011 Jan 15. PMID: 21240503.

119 . Ma Y, Wu M, Zhang X et al. Efficacy and safety of tocilizumab with inhibition of interleukin-6 in adult-onset Still's disease: A meta-analysis. *Mod Rheumatol*. 2018 Sep;28(5):849-857. doi: 10.1080/14397595.2017.1416924. Epub 2018 Feb 8. PMID: 29251027.

120. Kaneko Y, Kameda H, Ikeda K et al. Tocilizumab in patients with adult-onset still's disease refractory to glucocorticoid treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Rheum Dis*. 2018 Dec;77(12):1720-1729. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213920. Epub 2018 Oct 2. PMID: 30279267..

121. Hu Q, Wang M, Jia J et al. Tofacitinib in refractory adult-onset Still's disease: 14 cases from a single centre in China. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):842-844. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216699. Epub 2020 Feb 20. PMID: 32079571; PMCID: PMC7286046.

122. Nakamura H, Fujieda Y, Tarumi M et al. Calcineurin inhibitors for adult-onset Still's disease: a multicentre retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol*. 2020 Sep-Oct;38 Suppl 127(5):11-16. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32083551.

123. [Cem Gabay](#), [Bruno Fautrel](#) et al. Open-label, multicentre, dose-escalating phase II clinical trial on the safety and efficacy of tadekinig alfa (IL-18BP) in adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jun;77(6):840-847. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212608. Epub 2018 Feb 22. PMID: 29472362; PMCID: PMC5965361.

124. Kim HA, Sung JM, Suh CH. Therapeutic responses and prognosis in adult-onset Still's disease. *Rheumatol Int*. 2012 May;32(5):1291-8. doi: 10.1007/s00296-011-1801-6. Epub 2011 Jan 29. PMID: 21274538.

125. Colina M, Zucchini W, Ciancio G et al. The evolution of adult-onset Still disease: an observational and comparative study in a cohort of 76 Italian patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2011 Oct;41(2):279-85. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.12.006. Epub 2011 Mar 5. PMID: 21377714.

126. Kalyoncu U, Solmaz D, Emmungil H et al. Response rate of initial conventional treatments, disease course, and related factors of patients with adult-onset Still's disease: Data from a large multicenter cohort. *J Autoimmun.* 2016 May;69:59-63. doi: 10.1016/j.jaut.2016.02.010. Epub 2016 Mar 9. PMID: 26970681.
127. Giacomelli R, Ruscitti P, Shoenfeld Y. A comprehensive review on adult onset Still's disease. *J Autoimmun.* 2018 Sep;93:24-36. doi: 10.1016/j.jaut.2018.07.018. Epub 2018 Aug 1. PMID: 30077425.
128. Mok CC, Lau CS, Wong RW. Clinical characteristics, treatment, and outcome of adult onset Still's disease in southern Chinese. *J Rheumatol.* 1998 Dec;25(12):2345-51. PMID: 9858428.
129. Sfriso P, Priori R, Valesini G et al. L. Adult-onset Still's disease: an Italian multicentre retrospective observational study of manifestations and treatments in 245 patients. *Clin Rheumatol.* 2016 Jul;35(7):1683-9. doi: 10.1007/s10067-016-3308-8. Epub 2016 May 20. PMID: 27207567.
130. Mahfoudhi M, Shimi R et al. Epidemiology and outcome of articular complications in adult onset Still's disease. *The Pan African Medical Journal.* 2015 ;22:77. DOI: 10.11604/pamj.2015.22.77.6366. PMID: 26834930; PMCID: PMC4725646.
131. Zhu G, Liu G, Liu Y, Xie Q, Shi G. Liver abnormalities in adult onset Still's disease: a retrospective study of 77 Chinese patients. *J Clin Rheumatol.* 2009 Sep;15(6):284-8. doi: 10.1097/RHU.0b013e3181b57199. PMID: 19734733.
132. Louthrenoo W, Aramsareewong T, Sukitawut W. Adult onset Still's disease: clinical features and outcome in 16 Thai patients. *J Clin Rheumatol.* 2001 Oct;7(5):301-7. doi: 10.1097/00124743-200110000-00009. PMID: 17039160.
133. Al-Arfaj AS, Al-Saleh S. Adult-Onset Still's disease in Saudi Arabia. *Clin Rheumatol.* 2001;20(3):197-200. doi: 10.1007/s100670170065. PMID: 11434473.
134. Uppal SS, Al-Mutairi M, Hayat S, Abraham M, Malaviya A. Ten years of clinical experience with adult onset Still's disease: is the outcome improving? *Clin Rheumatol.*

2007 Jul;26(7):1055-60. doi: 10.1007/s10067-006-0440-x. Epub 2006 Nov 4. PMID: 17086384.

135. Kong X-D, Xu D, Zhang W, Zhao Y, Zeng X, Zhang F. Clinical features and prognosis in adult-onset Still's disease: a study of 104 cases. *Clin Rheumatol*. 2010; 29: 1015–1019.

136. Onorina Berardicurti, Alessandro Conforti, Daniela Iacono et al. Dissecting the clinical heterogeneity of adult-onset Still's disease: results from a multi-dimensional characterization and stratification, *Rheumatology*, Volume 60, Issue 10, October 2021, Pages 4844–4849, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa904>